Über einige Additions- und Kondensationsprodukte der Halogenacetamide und ihrer N-Methylolverbindungen

und

über die Einwirkung von Formaldehyd und sekundären Basen auf Isatin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Philosophischen Fakultät
(Sektion II)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juli 1908 von

Maximilian Göttler
aus München.

München.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.
1908.

Über einige Additions- und Kondensationsprodukte der Halogenacetamide und ihrer N-Methylolverbindungen

und

über die Einwirkung von Formaldehyd und sekundären Basen auf Isatin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Philosophischen Fakultät
(Sektion II)

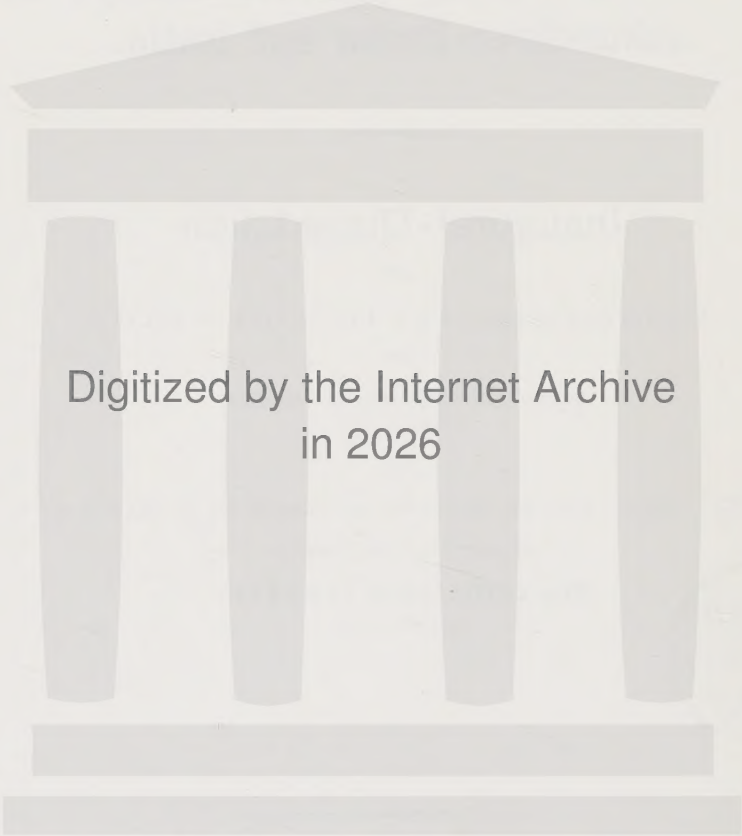
der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juli 1908 von

Maximilian Göttler
aus München.

München.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.
1908.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548322_0150

Meiner lieben Mutter

und

dem Andenken meines früh verstorbenen Vaters.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Meinen hochverehrten Lehrern: Herrn Professor Dr. Alfred Einhorn, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger, stets hilfsbereiter Führung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter v. Baeyer spreche ich für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aus.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung und theoretischer Teil	9
Experimenteller Teil	41
I. Halogenacetamide und Atropin	41
II. Halogenacetamide und Hexamethylentetramin	45
III. N-Methylolhalogenacetamide und Hexamethylentetramin	47
IV. Jodacetamid und Chinolin	49
V. N-Dimethylolresorcindiacetamid	49
N-Dimethylolbrenzkatechindiacetamid	51
VI. Kondensation von N-Methylolchloracetamid mit Zimtsäure	52
VII. Kondensation von N-Methylolchloracetamid mit Isatin	76
VIII. Einwirkung von Formaldehyd und Diäthylamin auf Isatin	77
Einwirkung von Formaldehyd und Monoäthylanilin auf Isatin	80
Anhang.	
Phenylpropiolsäurediäthylamidoäthylester	81

Theoretischer Teil.

Bis vor wenigen Jahren galt es als allgemein feststehendes Gesetz, dafs die quaternären Ammoniumbasen aliphatischer wie aromatischer Natur, bzw. deren Salze, in der Therapie deshalb keine Verwendung finden könnten, da sie schwere toxische, die peripheren Nervenendigungen lähmende, curareartige Wirkungen auslösen. So ist insbesondere bei den medizinisch so überaus wertvollen Alkaloïden durch umfassende physiologische Untersuchungen nachgewiesen, dafs der Übergang des in ihnen vorhandenen dreiwertigen Stickstoffs in die fünfwertige Form in dem pharmakodynamischen Effekt der Verbindung Veränderungen hervorbringt, die das ursprüngliche Alkaloïd gar nicht mehr erkennen lassen. Als besonders eklatantes Beispiel möge hier die Wirkungsweise des als Pfeilgift bekannten Curare angeführt sein. Böhm[1]) fand, dafs in diesem zwei Basen nebeneinander vorkommen, eine quaternäre, das Curarin, und eine tertiäre, das Curin, die sich von ersterer durch geringe Giftwirkung unterscheidet. Sobald nun das Curin durch Jodmethylierung in die Ammoniumbase, das Curarin, übergeführt wird, steigt die Toxicität derart, dafs sie die der Ausgangssubstanz, des Curin, um das 226-Fache übersteigt.

In diametralem Gegensatz hiezu stehen Beobachtungen und Erfahrungen, die in jüngster Zeit an einer Reihe bromalkylierter Alkaloïde gemacht wurden. Die eingehenden klinischen Versuche, die mit dem von Pschorr erstmals dargestellten Brommethylat des

1) Arch. f. Pharm. 235, 660.

Codeïns, dem Eucodin[1]), angestellt wurden, ergaben, daſs mit dem Übergang in die Ammoniumbase bei diesem Alkaloïd die narkotische Wirkung der Muttersubstanz zwar etwas reduziert, dafür aber auch die Giftigkeit der letzteren bedeutend herabgesetzt wird. Wesentlich ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Brommethylaten des Atropins, dem Eumydrin[2]), und des Apomorphins dem Euporphin[3]): Beim Eumydrin tritt die Toxicität des Atropins völlig zurück, während die wertvollen peripheren Wirkungen erhalten bleiben, das Euporphin übertrifft das Apomorphin in seinem medikamentösen Werte, inindem es in geringerem Grade Brechreiz hervorruft und ohne irgend welche Beschwerden von seiten des Herzens längere Zeit hindurch genommen werden kann. Beim Morphin dagegen geht auffallenderweise durch die Bromalkylierung die narkotische Wirkung vollständig verloren.

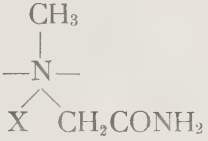
Es fiel mir nun die Aufgabe zu, halogenisierte Säureamide mit Alkaloïden, speziell mit Atropin in Verbindung zu bringen, in der Absicht, dadurch einerseits die spezifischen Eigenschaften des Atropins in ähnlicher Weise, wie bei dem Brommethylat geschildert, zu modifizieren, andererseits aber auch um durch die Vereinigung mit den Säureamiden zu Substanzen zu gelangen, die nur an bestimmten Stellen des Organismus zur Wirkung gelangen sollten. Nach Ehrlich beruht nämlich der therapeutische Effekt einer Verbindung auf dem Vorhandensein zweier Komplexe: eines verankernden, durch den das Heilmittel an das erkrankte Organ herangebracht wird, und eines toxischen, der dann seinen therapeutischen Einfluſs ausübt. Nun ist bereits eine groſse Anzahl synthetischer Heilmittel bekannt, welche die Säureamidgruppe in ihrem Molekül enthalten, namentlich seitdem die interessanten Versuche von Nebelthau zur Entdeckung der hypnotischen Wirkung aller aromatischen Säureamide geführt haben. Aber auch den Säureamiden der aliphatischen Reihe kommt diese Eigenschaft mehr oder minder zu. Das Bromdiäthylacetamid $CBr(C_2H_5)_2 . CONH_2$ (Neuronal), der Diäthylmalonylharnstoff

$$(C_2H_5)_2C \begin{matrix} \diagup CO . NH \diagdown \\ \\ \diagdown CO . NH \diagup \end{matrix} CO \qquad \text{(Veronal)},$$

1) Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 12.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 42.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 12.

verschiedene Urethane werden als wirksame Hypnotica verwendet. Es liegt also nahe, dafs auch die Säureamide zu den sogenannten organotropen Stoffen gehören, die eine besondere Verwandtschaft zu bestimmten Organen besitzen und demgemäfs als Transportmittel für pharmakologisch wirksame Substanzen oder Komplexe, die man in sie einführt oder sonstwie mit ihnen verbindet, dienen können.

Zur Verknüpfung mit Atropin wurden zunächst die drei Halogenacetamide gewählt. Letztere sind als Halogenalkyle, in deren Alkylgruppe der Säureamidrest $-CONH_2$ sitzt, ebenso wie diese selbst befähigt, mit dreiwertigem Stickstoff unter Bildung von Salzen quaternärer Ammoniumbasen vom Typus



(X = Halogen)

zusammenzutreten.

Die Addition an Atropin gelingt zwar sowohl beim Jod-, wie beim Brom- und Chloracetamid, doch nimmt die Reaktionsfähigkeit von der Jod- über die Brom- zur Chlorverbindung erheblich ab. Während sich nämlich Jodacetamid mit dem Alkaloïd schon nach kurzem Stehen in alkoholischer Lösung verbindet, erfolgt die Vereinigung beim Bromacetamid nur in Acetonlösung und ist erst nach mehrtägigem Stehen beendet; beim Chloracetamid endlich verläuft die Addition noch viel langsamer: die Abscheidung erfolgt erst nach mindestens zwölfstündigem Kochen in Acetonlösung und wird überhaupt nicht vollständig.

Die physiologische Untersuchung des Acetamidoatropiniumbromids, das in seiner Konstitution dem obenerwähnten Eumydrin nahesteht, ist noch nicht beendet[1]).

Die Fähigkeit der Halogenacetamide, sich an tertiäre Basen zu addieren, wird um so gröfser sein, je leichter die Base selbst

1) Unmittelbar nach Fertigstellung dieser Arbeit hat J. v. Braun[1]) über die Addition von Bromacetonitril $CH_2Br.CN$ an tertiäre Basen, speziell an Alkaloïde, interessante Mitteilungen veröffentlicht.

Die Alkaloïd-Bromacetonitrilverbindungen zeigen nämlich in physiologischer Beziehung ein überraschendes Verhalten. Während aus der Vereinigung der an sich schon giftigen tertiären Alkaloïde mit Bromacetonitril durch die Häufung

1) Ber. 41, 2116 (1908).

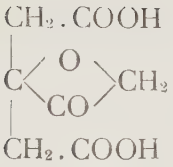
überhaupt Additionsprodukte zu bilden vermag. Es wurden deshalb die Versuche weiterhin auch auf das Hexamethylentetramin ausgedehnt, von dem eine sehr grofse Anzahl Additionsprodukte bekannt ist. Auch wird bereits das Bromäthylat des Hexamethylentetramins unter dem Namen Bromalin therapeutisch als Beruhigungsmittel verwertet, so dafs durch die Addition von Säureamiden, die ja an sich schon schwach hypnotisch wirken, die Entstehung sedativer Substanzen nicht ausgeschlossen war.

Das von Butlerow[1]) im Jahre 1860 aus Dioxymethylen und Ammoniak erstmals dargestellte Hexamethylentetramin ist, seitdem die wertvollen antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds erkannt worden, weitaus zum wichtigsten Präparat in der ganzen Formaldehydtherapie geworden, und Fränkel[2]) meint sogar, dafs neue Kombinationen in dieser Gruppe aufser unter Anwendung von Hexamethylentetramin als aussichtslos zu bezeichnen seien. Die starken Reizwirkungen nämlich, die der freie Formaldehyd auf die Gewebe ausübt, verbieten seine therapeutische Verwendung und man war deshalb von jeher darauf bedacht, ihn in Verbindungen zu bringen, aus denen er zwar leicht aber nur langsam und in kleinen Mengen wieder abgespalten werden kann. Die ersten Präparate dieser Art waren die Einwirkungsprodukte von Formaldehyd auf Polysaccharide, welche analog dem Glutol (Reaktionsprodukt von Formaldehyd mit Gelatine) wasserunlöslich sind und namentlich als Streupulver unter den Namen Amyloform, Dextroform usw. in den Handel kamen. In neuerer Zeit sucht man dieses Ziel dadurch zu erreichen, dafs man allgemein an Methylengruppen reiche Verbindungen darstellt, die dann analog dem Hexamethylentetramin durch Einwirkung der Körpersekrete ihr Methylen in Form von Formaldehyd wieder abgeben sollen. Dahin gehört unter anderem das Helmitol, die Hexamethylentetraminverbindung der Methylenzitronensäure

zweier neuer giftiger Faktoren (quartärer Charakter und Cyangruppe) die Entstehung hochtoxischer Verbindungen erwartet wurde, zeigte die physiologische Untersuchung, dafs die Alkaloïde (Atropin, Codeïn, ja selbst Strychnin) dadurch in Körper übergehen, die zwar Curarewirkung zeigen, aber weder Blausäurewirkung, noch, was auffallender ist, die erhebliche Toxicität des Ausgangsalkaloïds aufweisen; die physiologisch so stark wirksamen Alkaloïde wurden durch die Vereinigung mit Bromacetonitril zu relativ harmlosen Körpern.

1) Ann. 115, 322.

2) Arzneimittelsynthese 1906 p. 586.

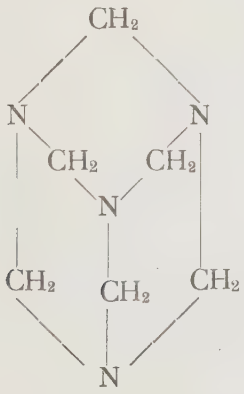


das mit der diuretischen Wirkung des Urotropins den günstigen Einfluſs der Zitronensäure bei harnsaurer Diathese vereinigen soll.

Namentlich für letzteren Zweck, um nämlich zu harnsäurelösenden Substanzen zu gelangen, versuchte ich nun, auſser den Halogenacetamiden selbst auch ihre N-Methylolverbindungen mit Hexamethylentetramin in Verbindung zu bringen, da sich die letzteren ja infolge der Leichtigkeit, mit der sie ihren Formaldehyd abspalten, besonders zu Formaldehydtransporteuren eignen und die harnsäurelösende Kraft des Formaldehyds, wenigstens in vitro, längst bekannt ist.

Die auſserordentliche Fähigkeit des Hexamethylentetramins, labile Verbindungen additioneller Natur einzugehen, lieſs auch hier ein positives Resultat erwarten.

Wenige Jahre bevor Duden und Scharff[1]) die Konstitution des Hexamethylentetramins dahin geklärt hatten, daſs diese interessante Base aus vier sechsgliedrigen Ringen mit je drei gemeinsamen Gliedern bestehe,

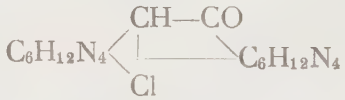


(in räumlicher Anordnung ein reguläres Tetraëder, in dessen Endpunkten je ein N steht)

1) Ann. 288, 218 (1895).

hatten bereits Tollens und Moschatos[1]) und gleichzeitig Hartung[2]) das Additionsvermögen eingehend studiert. Erstere Autoren erhielten durch Zusammengiefsen konzentrierter wässeriger Lösungen von Hexamethylentetramin und Phenolen schön kristallisierte Verbindungen von meist ziemlicher Labilität. So vereinigt sich die Base mit drei Molekülen des einwertigen Phenols, Brenzcatechin und Pyrogallol werden zu je zwei Molekülen, Resorcin, Hydrochinon und Phloroglucin zu nur einem Molekül addiert. Die substituierten Phenole, o-, m- und p-Kresol, Guajakol und Thymol addierten nicht, wohl aber Eugenol und Pikrinsäure.

Hartung[3]) hat aus Hexamethylentetramin und Benzoylchlorid ein normales Additionsprodukt erhalten; den analogen Körper aus Acetylchlorid konnte er wegen seiner aufserordentlichen Unbeständigkeit nicht analysieren. Ganz andere Verhältnisse fand er aber, als er die Base mit Monochloressigsäureäthylester direkt erhitzte. Er erhielt dabei einen Körper von der Formel $C_{14}H_{25}ClN_8O$, dem er folgende, sehr unwahrscheinliche Konstitution zuschreibt:



Aufserdem erhielt er durch Einwirkung von Monochloressigester in alkoholischer Lösung neben salzsaurem Hexamethylentetramin einen zweiten Körper, dem nach der Analyse die Formel $C_{14}H_{25}ClN_8O.HCl$ zukommt und den er als das salzsaure Salz der obengenannten Verbindung anspricht.

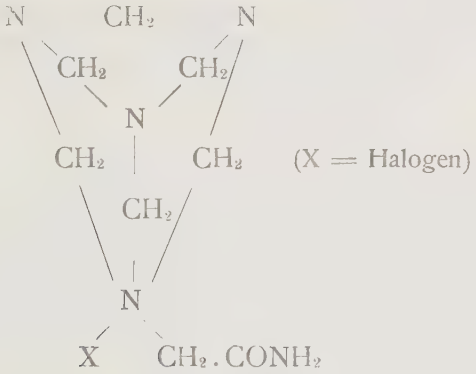
Die Einwirkung der Halogenacetamide bzw. ihrer N-Methylolverbindungen auf Urotropin liefs daher, falls die Hartungsche Formulierung richtig ist, recht komplizierte Körper erwarten. Tatsächlich verläuft aber die Addition, wie aus den Analysen hervorgeht, in vollkommen normaler Weise. Es mag dies wohl auch darin seinen Grund haben, dafs ich die Komponenten stets bei gewöhnlicher Temperatur miteinander in Reaktion brachte. Die Vereinigung vollzieht sich beim Jod- und Bromacetamid und deren N-Methylolverbindungen in Spritlösung sehr glatt und ist nach kurzer Zeit

1) Ann. 272, 280 (1892).
2) Journ. f. prakt. Chem. 46, 1 (1892).
3) Ibid.

beendet. Wesentlich anders liegen die Verhältnisse beim Chlor- und Methylolchloracetamid. Sie vereinigen sich mit dem Hexamethylentetramin nur in Acetonlösung, ohne dafs die Abscheidung selbst nach mehrtägigem Stehen vollständig würde. Es ist dies die gleiche Erscheinung, die schon bei der Addition mit Atropin auftrat, dafs nämlich die Reaktionsfähigkeit der halogensubstituierten Säureamide von der Jod- zur Chlorverbindung bedeutend abnimmt.

Die Additionsprodukte sind mit Ausnahme des Methylolacetamidohexamethylentetrammoniumbromids und -jodids, die als pulverige Niederschläge erhalten werden, schön kristallisierte Verbindungen, welche die bei vielen Hexamethylentetraminderivaten beobachtete leichte Zersetzlichkeit zeigen und meist schon beim Erwärmen mit Lösungsmitteln verharzen. Trotz aller Bemühungen ist es nicht gelungen, mehr wie ein Molekül eines Säureamids mit dem Hexamethylentetramin zu verknüpfen.

Die neuen Verbindungen sind als Salze der quaternären Hexamethylentetrammoniumbasen aufzufassen:



(X = Halogen)

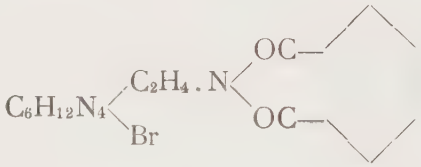
Hartung[1]) hat auch den Versuch gemacht, aus dem Reaktionsprodukt, das er aus Monochloressigester und Hexamethylentetramin erhielt, die Base durch Silberoxyd in Freiheit zu setzen, doch scheiterte dies an der Zersetzlichkeit der Verbindung.

Die Erwartungen, die auf die Additionsprodukte in physiologischer Beziehung gesetzt wurden, haben sich nicht erfüllt. Sie reizen alle, mit Ausnahme des Methylolacetamidohexamethylentetrammoniumchlorids, die Schleimhäute sehr stark; letztgenannte

1) loc. cit.

Verbindung konnte aber nicht in genügender Ausbeute erhalten werden, auch dürfte sie sich wegen ihrer grofsen Hygroskopicität zur medikamentösen Verwertung wenig eignen.

Alle die dargestellten Verbindungen sind in Wasser leicht löslich. Sie unterscheiden sich dadurch von den in jüngster Zeit von den Elberfelder Farbwerken[1]) beschriebenen Hexamethylentetraminderivaten, die durch Einwirkung von Säureimiden, deren Imidwasserstoff durch die Gruppe $C_nH_{2n}X$ (X = Halogen) ersetzt ist, auf Urotropin entstehen. Letztere Verbindungen, z. B. das Phtaliminoäthylhexamethylentetrammoniumbromid



sollten wegen ihrer schweren Löslichkeit, die sie befähigt, bei interner Verabreichung den Magen unzersetzt zu passieren und ihre Wirkung erst im Darm zu entfalten, als Darmdesinficientia Verwendung finden, scheinen sich aber nicht bewährt zu haben.

Die aromatischen Basen mit tertiär gebundenem Stickstoff verhalten sich hinsichtlich ihres Additionsvermögens an aliphatische, im Alkyl halogenisierte Säureamide analog den Alkaloïden und aliphatischen Basen. Zum Vergleiche wurden Chinolin und Chinaldin herangezogen, deren Halogenalkylate in der photographischen Technik von Bedeutung sind.

Schon Williams[2]) beobachtete, als er Chinolinalkyljodide mit Silberoxyd behandelte, die Bildung eines schönen blauen Farbstoffs. Er nannte die Amylverbindung wegen ihrer prächtig blauen Nuancen Cyanin. Später erbrachten A. W. Hofmann[3]), Hogewerff und van Dorp[4]) und fast gleichzeitig Spalteholz[5]) den

1) Centralblatt 1905, II, 1754.
2) Jahresber. 1856, 532.
3) Jahresber. 1862, 351.
4) Rec. trav. chim. 2 (1883) 317, 320.
5) Ber. 16, 1847 (1883).

Beweis, dafs die Cyanine nicht aus reinem Chinolin entstehen, sondern ein Gemisch von Jodalkylaten des Chinolins mit dessen Homologen, namentlich Lepidin (γ-Methylchinolin), darstellen, mit welch letzterem das Williams'sche Chinolin verunreinigt war. Spalteholz[1]) wies ferner nach, dafs die Farbstoffbildung nicht nur mit Amyljodid, sondern auch mit anderen Alkyljodiden, sowie mit Alkylbromiden und -chloriden eintritt. Die aufserordentliche Empfindlichkeit dieser Farbstoffe gegen Säure und Licht machte sie technisch unbrauchbar und das mag auch der Grund sein, warum ihre Konstitution, obwohl sie zu den am längsten bekannten, künstlichen organischen Farbstoffen gehören, bislang noch nicht näher aufgeklärt ist. In allen Fällen aber verläuft, wie die weiteren Untersuchungen[2]) zeigten, die Cyaninbildung durch Einwirkung von Alkali auf ein Gemisch gleicher Moleküle Chinolin- und Lepidinalkyljodid in der Weise, dafs ein Molekül Jodwasserstoff und wahrscheinlich auch ein Molekül Wasserstoff austritt und die Chinolinium- mit der Lepidiniumbase unter Bildung eines Monojodids nach folgender Gleichung reagiert:

$$\underset{\text{Amylchinoliniumjodid}}{C_9H_7N \cdot C_5H_{11}J} + \underset{\text{Amyllepidiniumjodid}}{C_{10}H_9N \cdot C_5H_{11}J} + KOH$$

$$= \underset{\text{Diamylcyaninjodid}}{C_{19}H_{13}N_2 \cdot (C_5H_{11})_2 \cdot J} + KJ + H_2O + H_2$$

Nietzky[3]) spricht die Vermutung aus, dafs die Cyanine eine den Phenylmethanfarbstoffen analoge Konstitution besitzen und die Methylgruppe des Lepidins hier den Methankohlenstoff liefert.

Neuerdings haben sich nun die Farbwerke Höchst a. Main mit den Isocyaninen beschäftigt, welche entstehen, wenn man Alkalien auf die Salze von Alkylchinaldiniumbasen oder auf Gemenge dieser mit den Salzen von Alkylchinoliniumbasen einwirken läfst, und die als photographische Sensibilisatoren in der Praxis verwendet werden. Die Isocyanine sind zum Unterschied von den wahren Cyaninen rote Farbstoffe. Homolka fand nun, dafs man prächtige, blaue Farbstoffe erhält, wenn man die Einwirkung des Alkalis auf das Chinaldiniumsalz in Gegenwart von Formaldehyd oder formaldehyd-

1) loc. cit.

2) A. Miethe und C. Book, Ber. 37, 2008, 2821. — Rec. trav. chim. 3 (1884), 337.

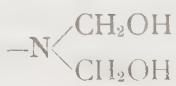
3) Organ. Farbst. 5. Aufl. p. 276.

gebenden Substanzen sich vollziehen läfst[1]). Die erhaltenen Farbstoffe sind wegen ihrer aufserordentlichen Lichtunbeständigkeit zu koloristischen Zwecken nicht verwendbar, verleihen aber den Halogensilberemulsionen der photographischen Platte den höchsten Grad von Empfindlichkeit gegen rotes Licht.

Ich wollte nun diese Reaktion auch auf die Additionsprodukte übertragen, die ich durch Anlagerung von Halogenacetamiden an Chinolin bzw. Chinaldin zu erhalten erwartete. Doch ist es bisher nicht geglückt, Brom- und auch das sonst so reaktionsfähige Jodacetamid an Chinaldin zu addieren, während die Addition von Jodacetamid an Chinolin überaus leicht und in guter Ausbeute verläuft. Das Acetamidochinoliniumjodid von der Zusammensetzung

stellt prächtige orangerote Kristalle von starkem Goldglanz dar, die aus Wasser unzersetzt kristallisieren und in alkoholischer Lösung schöne grüne Fluoreszenz zeigen.

Wahre N-Dimethylolverbindungen, d. h. Säureamide, in denen beide Amidwasserstoffatome durch den „Methylol" genannten Alkoholrest $—CH_2OH$ ersetzt sind, waren bis vor kurzem noch nicht bekannt. Einhorn und Szelinski[2]) hatten zwar bei der Kondensation von Benzamid mit Formaldehyd in mineralsaurer Lösung ein unbeständiges Öl erhalten, das sie wegen der Leichtigkeit, mit der es schon beim Stehen an der Luft Formaldehyd abspaltet und in das gewöhnliche Methylolbenzamid übergeht, für die N-Dimethylolverbindung des Benzamids hielten. Die Atomgruppierung



liefs ja von vornherein eine ziemliche Labilität erwarten.

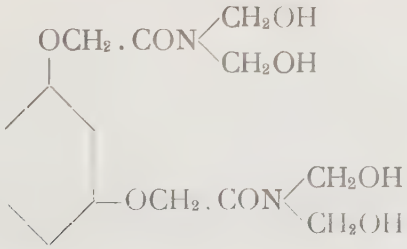
1) D. R. P. Nr. 172 118. — D. R. P. Nr. 175 034. — Chem. Centralbl. 1906, II, 650.
2) Ann. 343, 224.

Umsomehr mufste es überraschen, als Feibelmann[1]) durch Kondensation von Formaldehyd mit Campfocarbonsäureamid eine gut charakterisierte N-Dimethylolverbindung

erhielt, die sich durch relative Beständigkeit auszeichnet. Sie kann ohne Zersetzung umkristallisiert und benzoyliert werden.

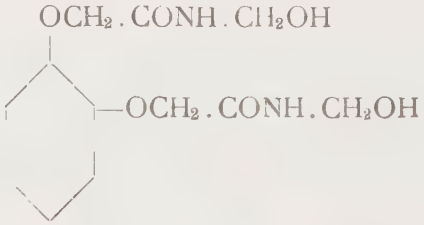
Ganz andere Verhältnisse fand Conrad[2]), als es ihm gelang, von einer Reihe substituierter, mehrwertiger Phenole, in die er den Acetamidrest $-CH_2.CONH_2$ eingeführt hatte, die dazugehörigen N-Dimethylolverbindungen darzustellen. Er hat das Guajakol-, Thymol-, Eugenol- und Isoeugenolacetamid in die Dimethylolverbindungen übergeführt, die aber alle, mit Ausnahme des N-Dimethylolisoeugenolacetamids, schon beim Liegen an der Luft oder beim Umkristallisieren ein Molekül Formaldehyd abspalten und in die Monomethylolverbindungen übergehen. Das N-Dimethylolisoeugenolacetamid kommt an Beständigkeit der oben erwähnten Dimethylolverbindung des Campfocarbonsäureamids nahe; es läfst sich ohne Zersetzung umkristallisieren und liefert beim Versuch, Formaldehyd abzuspalten, nicht die Monomethylolverbindung, sondern freies Isoeugenolacetamid.

Da aus den bisherigen Arbeiten hervorgeht, dafs sich namentlich Phenole bzw. ihre Acetamidoderivate zur Bildung von Dimethylolverbindungen eignen, versuchte ich, aus den Acetamidoverbindungen der zweiwertigen Phenole die Methylole darzustellen, um auf diese Weise eventuell zu Körpern mit vier Molekülen Formaldehyd



1) Inaug.-Diss. München 1907.
2) Inaug.-Diss. München 1907.

z. B. Resorcin-N-tetramethyloldiacetamid zu gelangen, die pharmakologisch deshalb Interesse böten, als sie besonders reich an leicht abgebbarem Formaldehyd wären. Es zeigte sich aber, daſs weder Resorcin- noch Brenzcatechindiacetamid imstande ist, vier Moleküle Formaldehyd zu binden, vielmehr ist das Brenzcatechindimethyloldiacetamid selbst



schon so unbeständig, daſs es beim Umkristallisieren seinen Formaldehyd abgibt und das freie Diamid liefert.

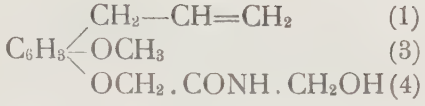
Die geringe Festigkeit, mit der die von Einhorn und seinen Mitarbeitern dargestellten N-Methylolverbindungen der Säureamide den Formaldehyd zu binden vermögen, lieſs es anfänglich zweifelhaft erscheinen, ob in ihnen wahre Kondensationsprodukte oder nur additionelle Formaldehydverbindungen vorliegen. Die Frage wurde erst entschieden, als es Szelinski[1]) gelang, das Methylolbenzamid $C_6H_5CO . NH . CH_2OH$ zum entsprechenden Aldehyd, dem Formylbenzamid

$$C_6H_5 . CONH . C\begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown\!\!\diagdown O \end{matrix}$$

zu oxydieren, und weiterhin durch die Beobachtung, daſs es eine allen diesen Methylolverbindungen zukommende Eigenschaft ist, sich mit aromatischen Substanzen unter Wasseraustritt zu kondensieren. Ein weiterer Beweis konnte geliefert werden, als es sich ermöglichen lieſs, eine Reihe von N-Methylolverbindungen, z. B. das N-Methylollaktamid $CH_3 . CH(OH) . CONH . CH_2OH$, N-Methylolmandelsäure-

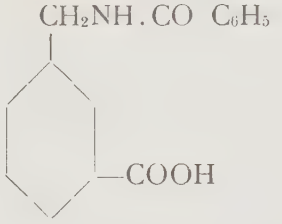
1) Ann. 343, 227.

amid $C_6H_5 . CH(OH) . CONH . CH_2OH$[1]), N-Methyloleugenol- und Isoeugenolacetamid[2])

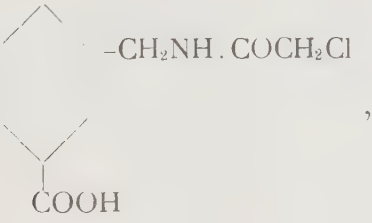


und andere zu benzoylieren, was bekanntlich bei dem ersten Repräsentanten der N-Methylolverbindungen der Säureamide, dem Methylolbenzamid[3]), nicht geglückt war.

Zur Kondensation mit den Methylolverbindungen sind vor allem Phenole und ihre mannigfachen Substitutionsprodukte herangezogen worden, jedoch auch Carbon-, Oxy- und Sulfosäuren und acylierte Basen So ist von der Benzoësäure das Kondensationsprodukt mit einem Molekül Methylolbenzamid, die N-Benzoylbenzylamin-m-carbonsäure[4])



ferner mit Methylolchloracetamid die m-Chloracetylbenzylamincarbonsäure[5])

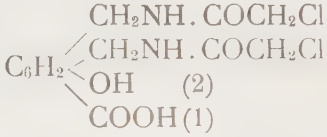


,

---

1) Feibelmann, Inaug.-Diss. München 1907.
2) L. Conrad, Inaug.-Diss. München 1907.
3) Ann. 343, 212.
4) Ann. 343, 251.
5) Ann. 343, 295.

von der Salicylsäure durch Kondensation mit zwei Molekülen Methylolchloracetamid die N-Dichloracetylxylylendiamin-o-oxycarbonsäure[1])



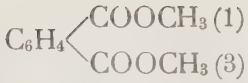
dargestellt worden.

Ich übertrug nun diese Reaktion auch auf die Zimtsäure, die ja einerseits durch ihre therapeutischen Eigenschaften, andererseits durch ihre nahen Beziehungen zur Indigogruppe doppeltes Interesse beansprucht. Der Eingriff des Methylolchloracetamids erfolgt hier im Gegensatz zur Benzoësäure hauptsächlich in Parastellung zur carboxylführenden Seitenkette, zugleich wird aber auch, allerdings in geringerer Menge, das isomere m-Kondensationsprodukt gebildet.

Der Beweis für diese Konstitution konnte durch Oxydation des rohen Kondensationsproduktes erbracht werden, wobei Iso- und Terephtalsäure gebildet wird. Aus der rohen Chloracetylbenzylaminacrylsäure läfst sich nämlich durch Kochen mit Salzsäure die Chloracetylgruppe leicht abspalten. Oxydiert man dann die dadurch entstehenden salzsauren Salze der Benzylaminacrylsäuren mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, so erhält man ein Säuregemisch, aus dem sich durch Veresterung mit Methylalkohol zwei Ester von verschiedenem Schmelzpunkt, nämlich 68° und 140°, isolieren lassen. Der bei 140° schmelzende Methylester zeigt alle Eigenschaften des Terephtalsäuredimethylesters

während der bei 68° schmelzende Ester mit dem Isophtalsäuredimethylester

1) Ann. 343, 298.

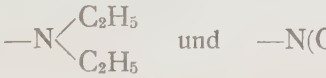


übereinstimmt.

Für das weitere Studium des Kondensationsproduktes mufste vor allem eine scharfe Trennung der beiden Isomeren angestrebt werden. Es wurden dazu zwei Methoden ausgearbeitet: eine direkte, die auf der verschiedenen Löslichkeit der Isomeren in Aceton beruht, und eine indirekte: durch Abspaltung der Chloracetylgruppe aus der rohen Chloracetylbenzylaminacrylsäure lassen sich zwei scharf differenzierte salzsaure Salze der Benzylaminacrylsäure gewinnen, von denen wenigstens das eine, das salzsaure Salz der p-Benzylaminacrylsäure, durch Behandlung mit Monochloressigsäureanhydrid wieder zur ursprünglichen Säure aufgebaut werden konnte. Die Chloracetylierung der m-Benzylaminacrylsäure lieferte bisher nur wenig brauchbares Produkt.

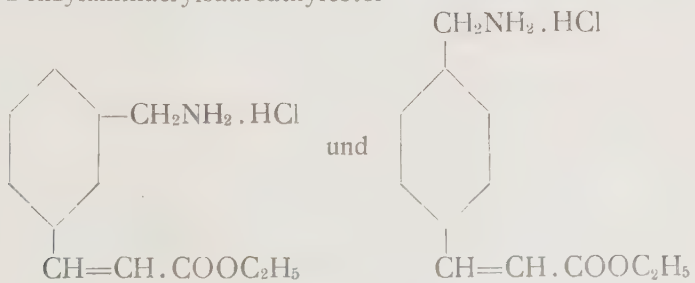
Wegen der sehr mühsamen Arbeit und der grofsen Substanzverluste, die mit letztgenannter Methode verbunden sind, ist die direkte Trennung mit Aceton vorzuziehen.

Es war nun zunächst meine Aufgabe, den Ester der Benzylaminacrylsäure resp. dessen salzsaures Salz und weiterhin auch die Ester, die aus dem Chloracetylbenzylaminacrylsäureäthylester durch Ersatz des Chlors durch basische Reste, wie



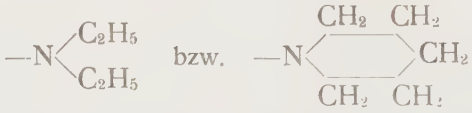
entstehen, darzustellen, um sie auf ihre anästhesierende Wirkung zu untersuchen.

Die Darstellung des Benzylaminacrylsäureäthylesters erfolgte, noch ehe ich mich davon überzeugt hatte, dafs das rohe Kondensationsprodukt von Zimtsäure mit Methylolchloracetamid aus zwei isomeren Säuren besteht. Der Ester stellt deshalb ein Gemisch von m- und p-Benzylaminacrylsäureäthylester

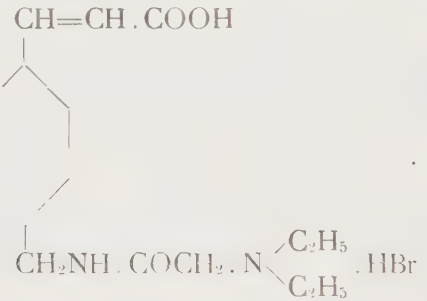


dar. Sein salzsaures Salz anästhesiert schwach, da aber nur geringe Ausbeuten erzielt werden konnten, mufste von einer physiologischen Untersuchung vorerst abgesehen werden.

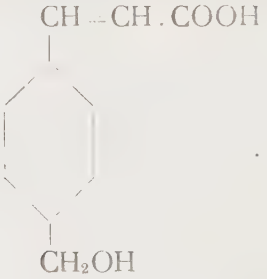
Der p-Chloracetylbenzylaminacrylsäureäthylester läfst sich durch Kochen in alkoholischer Lösung leicht mit secundären Basen wie Diäthylamin oder Piperidin umsetzen, indem unter Abspaltung von Salzsäure an Stelle des Chlors der basische Rest



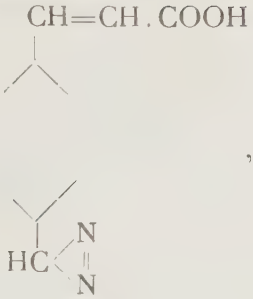
tritt. Trotz aller Bemühungen war es aber unmöglich, von dem entstandenen p-N-Diäthyl- (bzw. Piperidyl-) glycylbenzylaminacrylsäureäthylester mineralsaure Salze und somit wasserlösliche, physiologisch brauchbare Substanzen zu erhalten. Beim Erwärmen mit Bromwasserstoffsäure trat Verseifung des Esters ein und es wurden die Bromhydrate der entsprechenden p-N-Diäthyl- (bzw. Piperidyl-) glycylbenzylaminacrylsäure gebildet:



Durch Einwirkung von Natriumnitrit auf das reine salzsaure Salz der p-Benzylaminacrylsäure erhält man, indem man die entstehende Diazoverbindung durch Erwärmen auf dem Wasserbade zersetzt, eine Alkoholsäure, die p-Methylolzimtsäure, von der Formel



Die zugehörige Diazoverbindung

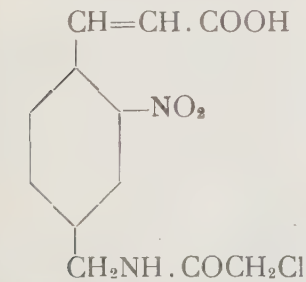


welcher als der Fettreihe angehörig Interesse zukommt, wurde noch nicht isoliert.

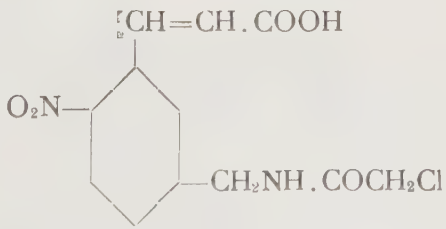
Ebenso wie auf dem Gebiete der Arzneimittelsynthese durch Einführung der $-CH_2NH_2$-Gruppe in therapeutisch als wirksam erkannte, aber unlösliche Verbindungen vielleicht wasserlösliche, physiologisch verwertbare Substanzen gewonnen werden können, wird sich diese Methode auch für solche Farbstoffe eignen, die wegen ihrer Schwerlöslichkeit und durch den Mangel saurer oder basischer Gruppen zur Färberei ungeeignet sind.

Dahin gehören vor allem die Indigofarbstoffe, welche ja, wenn man von den Sulfosäuren derselben absieht, als vollkommen neutrale Substanzen keine Verwandtschaft zur Faser besitzen und nur in Form ihrer alkalilöslichen Reduktionsprodukte als Küpenfarbstoffe Verwendung finden können.

Die o-Nitrozimtsäure ist die Muttersubstanz für die durch v. Baeyer[1]) im Jahre 1880 aufgefundene Indigosynthese und ich versuchte nun, mit der von mir dargestellten m- und p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure, von der ich die zu beiden Isomeren gehörigen Orthonitroderivate, nämlich



und



1) Ber. 13, 2259.

darstellen konnte, die Baeyersche Indigosynthese zu wiederholen, um dann durch Wegnahme des leicht abspaltbaren Chloracetyls zu basischen, die $CH_2.NH_2$-Gruppe enthaltenden Indigoderivaten zu gelangen, bei denen die Möglichkeit einer direkten Auffärbung in saurem Bade ohne vorhergehende Verküpung gegeben wäre.

Es boten sich hiefür zwei Wege: Überführung der Säure über das Dibromid in Nitrophenylpropiolsäure oder Oxydation der substituierten Nitrozimtsäure zu Nitrobenzaldehyd. Ich habe zunächst den letzteren Weg eingeschlagen, hauptsächlich deshalb, weil es Einhorn und Geigy[1]) im Jahre 1884 gelang, eine befriedigende Ausbeuten liefernde Methode zur Darstellung von o-Nitrobenzaldehyd aus o-Nitrozimtsäure aufzufinden. Die Genannten oxydierten nämlich o-Nitrozimtsäure in Sodalösung mit Kaliumpermanganat und schützten den primär entstehenden Nitrobenzaldehyd dadurch vor weiterer Einwirkung des Oxydationsmittels, dafs sie ihn im Augenblick des Entstehens in Benzol aufnahmen.

Der weitere Verlauf der Indigosynthese ist dann kurz skizziert folgender:

o-Nitrobenzaldehyd wird mit Aceton und Kali zu o-Nitro-β-phenylmilchsäuremethylketon[2])

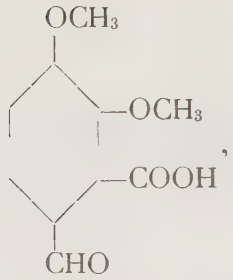
$$C_6H_4\begin{cases}CH(OH).CH_2.CO.CH_3\\NO_2\end{cases}$$

kondensiert, welches durch Einwirkung von überschüssigem Alkali unter Abspaltung von Essigsäure und Zusammentritt zweier Moleküle in Indigoblau übergeht nach der Gleichung:

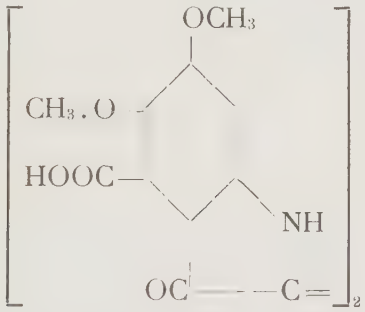
$$2C_{10}H_{11}NO_4 + 2H_2O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2C_2H_4O_2 + 4H_2O.$$

Diese Reaktion ist dann später auch mit substituierten o-Nitrobenzaldehyden wiederholt worden. So hat C. Liebermann[3]) und G. Book[4]) aus der Opiansäure

1) Ber. 17, 119.
2) Baeyer und Drewsen, Ber. 15, 2856 (1882).
3) Ber. 19, 351 (1886).
4) Ber. 35, 1498 (1902).

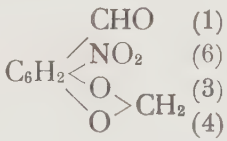


welche durch Oxydation des Narkotins leicht erhältlich ist, durch Nitrieren und Kondensation der Nitroaldehydsäure mit Aceton und Kali Tetraoxymethylindigodicarbonsäure

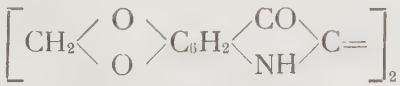


dargestellt. Der Opianindigo löst sich etwas in siedendem Wasser, leicht aber auf Zusatz von etwas Ammoniak unter Bildung des Ammonsalzes.

Weiterhin haben C. Liebermann und F. Haber[1]) durch Einwirkung von Aceton und Kali auf Nitropiperonal



Bisdioxymethylenindigo (Piperonalindigo)



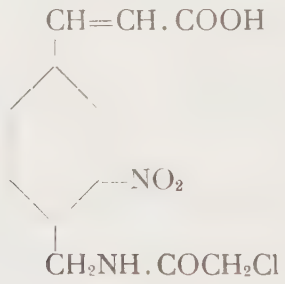
1) Ber. 23, 1566 (1890).

erhalten, der aber noch weit schwerer löslich ist als Indigo selbst.

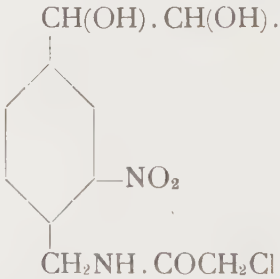
Die Nitrierung der p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure erfolgt leicht, wenn man die Säure gemischt mit Harnstoff in das zehnfache Gewicht rauchender, von niedrigen Oxyden des Stickstoffs möglichst befreiter Salpetersäure einträgt und das Gemisch nach mehrstündigem Stehen auf Eis gießt.

Das Nitroprodukt besteht aus zwei isomeren Nitrobenzylaminacrylsäuren, was sich schon leicht daran erkennen läßt, daß sich der Körper teils in flockiger Form, teils in schönen Kristallen aus dem Eise abscheidet.

Die Säure, die beim Eingießen des Nitrierungsgemisches in Eis bereits deutlich kristallinisch ausfällt, stellt etwa den fünften Teil des gesamten Nitroproduktes dar, sie schmilzt bei 171—172° und erwies sich als m-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure



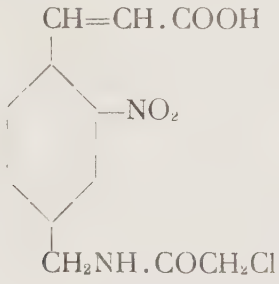
da sie bei der Oxydation einen Nitrobenzaldehyd liefert, bei dem die Indigobildung mit Aceton und Alkali ausbleibt. Dagegen gelang es bei diesem Isomeren, ein Derivat der primär aus der Zimtsäure durch Oxydation mit Permanganat entstehenden Phenylglycerinsäure[1]) zu isolieren. Die m-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminglycerinsäure



1) R. Fittig, Ann. 268, 27.

bildet schöne prismatische Nadeln, die bei 227° unter vollständiger Zersetzung schmelzen.

Die zweite isomere Nitrosäure vom Sp. 224—225°, die in weitaus überwiegender Menge entsteht, gibt bei der Oxydation einen Nitrobenzaldehyd vom Sp. 171°, der mit Aceton und Kali alsbald eine tiefblaue Lösung bildet. Sie mufs also als die o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure



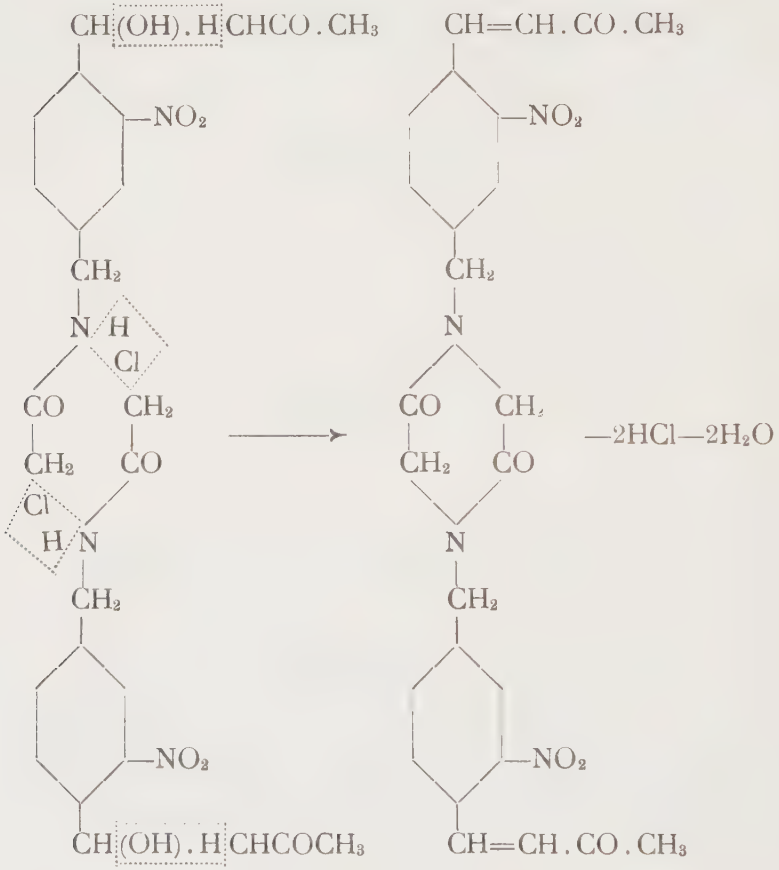
angesehen werden.

Die Versuche, den Indigo selbst zu fassen, schlugen fehl. Die blaue Farbe der Flüssigkeit ist nur in sehr verdünnter Lösung mehrere Tage beständig. Seltsamerweise konnte aber, soviel die Bedingungen auch modifiziert wurden, nie eine Farbstoffausscheidung erzielt werden. Die Flüssigkeit bleibt klar, wechselt aber, namentlich wenn die Lösung konzentrierter ist, noch schneller beim Erwärmen oder bei Zugabe überschüssigen Alkalis die Farbe, sie wird dunkel- bis braunrot und scheidet alsbald farblose, äufserst feine Nadeln aus, die vollkommen chlorfrei sind und bei ca. 242° unter starker Zersetzung schmelzen. Ihre zusammensetzung entspricht der Formel

$$C_{13}H_{12}N_2O_4, \text{ d. i. } C_{10}H_9N_2O_4Cl = \text{Aldehyd}$$
$$+ C_3H_6 \quad O \quad = \text{Aceton}$$
$$C_{13}H_{15}N_2O_5Cl - (1H_2O + 1HCl).$$

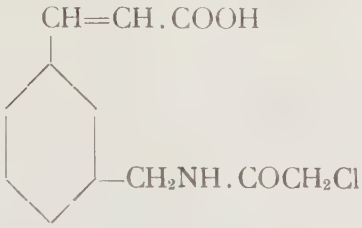
Der Umstand, dafs die neue Verbindung kein Chlor mehr enthält, ferner ihr hoher Schmelzpunkt machen es wahrscheinlich, dafs zwei Moleküle des primär entstehenden o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminmilchsäuremethylketons unter Austritt von Salzsäure zu

einem am Stickstoff substituierten Diketopiperazinring in folgender Weise zusammentreten:

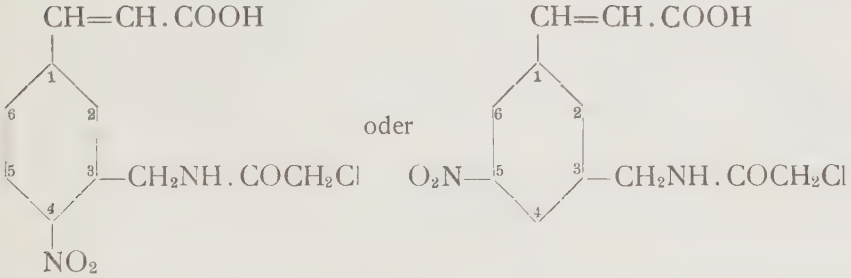


Gleichzeitig wird wohl aus der Milchsäuremethylketongruppe ein Molekül H_2O abgespalten und so die weitere Bildung von Farbstoff alsbald verhindert. Eine Stütze findet diese Auffassung in der Beobachtung, dafs die indigoblaue Farbe umso länger bestehen bleibt und die Bildung des farblosen Produktes um so langsamer erfolgt, je verdünnter die Lösung und das Alkali ist. Die Orthostellung der Nitrogruppe dokumentiert sich aufser durch den Eintritt der Farbstoffbildung auch darin, dafs der farblose Körper beim Destillieren mit Zinkstaub deutlichen Chinolingeruch entwickelt.

Die Nitrierung der m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure

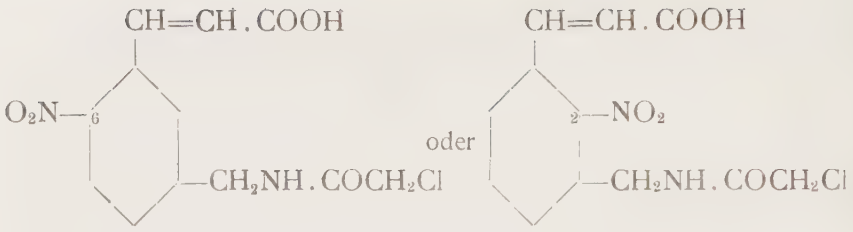


wurde in derselben Weise wie bei der p-Säure geschildert ausgeführt. Die Hauptmenge des entstehenden Nitroproduktes stellt eine bei 220° schmelzende Säure dar, die sich von der o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure wenig unterscheidet. Oxydiert man aber die Säure mit Permanganat, so entsteht ein Nitrobenzaldehyd, der bei 198—199° schmilzt und mit Aceton und Alkali auch nach längerem Erwärmen nur eine intensiv malagarote Färbung bildet. Die Stellung der Nitrogruppe kann demnach nur 4 oder 5 sein:



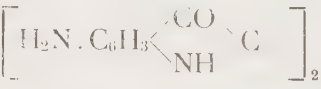
Eine zweite, zur m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure gehörige Nitrosäure konnte bei einer im Verlaufe der Arbeit vorgenommenen weiteren Nitrierung nur mehr in Spuren erhalten werden, obgleich die Bedingungen, unter denen früher nitriert wurde, genau die gleichen waren. Diese Nitrosäure schmilzt bei 198° und liefert bei der Oxydation einen Nitrobenzaldehyd, der bei 125° schmilzt, mit Phenylhydrazin unter Bildung eines prächtig bordeauxroten Hydrazons reagiert und mit Aceton und Alkali bei kurzem Erwärmen Blaufärbung gibt.

Die Nitrogruppe mufs sich also in diesem Isomeren in Orthostellung zum Carboxyl befinden, woraus sich dann folgende Verteilung der Substituenten ergibt:



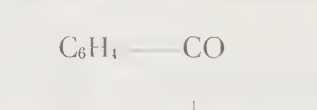
Das Einhorn-Geigysche Verfahren der Oxydation von o-Nitrozimtsäure in Anwesenheit von Benzol erwies sich allerdings für diese substituierten Nitrozimtsäuren als wenig brauchbar, da die entstehenden Nitrobenzaldehyde mit Ausnahme des 3-Chloracetylbenzylamino-4- (resp. 5-) Nitrobenzaldehyds in Benzol so gut wie unlöslich sind und infolgedessen die Oxydation auch bei Anwendung einer Kaliumpermanganatlösung, die weniger $KMnO_4$ als für die Oxydation zum Benzaldehyd berechnet enthält, grofsenteils bis zur Benzoësäure fortschreitet. Die Ausbeute an Aldehyd wird dadurch sehr stark beeinträchtigt und es gelang auch nicht, ein anderes, mit Wasser nicht mischbares Solvens zu finden, in dem die entstehenden substituierten Nitrobenzaldehyde löslich wären.

Basische, säurelösliche Indigoderivate sind übrigens schon lange bekannt. v. Baeyer[1]) hat aus Nitroisatin Nitroindigo und durch Reduktion des letzteren mit Zinkstaub und Eisessig Amidoindigo erhalten:



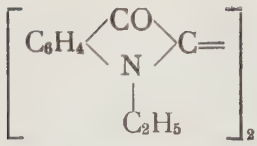
Derselbe bildet tiefdunkelblaue Flocken, die sich in Essigsäure und verdünnten Mineralsäuren leicht lösen.

Durch sehr vorsichtige Reduktion des Äthylpseudoisatin-α-äthyloxim



mit alkoholischem Ammoniumhydrosulfid gelangt v. Baeyer[2]) ferner zum Diäthylindigo

1) Ber. 12, 1317 (1879).
2) Ber. 16, 2201 (1883).

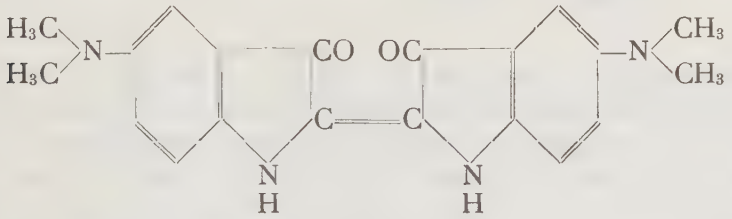


mit dem Äthyl am Stickstoff. Der Diäthylindigo löst sich nur in konzentrierter Schwefelsäure; beim Erwärmen der Lösung bildet sich alsbald die Sulfosäure.

Kürzlich haben auch Martin Freund und Adolf Wirsing[1]) die Darstellung eines basischen Indigoderivates beschrieben. Sie gingen von dem p-Dimethylamidophenylglycin

$$(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$$

aus, das sie in Form des Nitrils durch Erhitzen von p-Dimethylphenylendiamin mit Formaldehyd und Blausäure unter Druck erhielten. Das Nitril wird verseift und das Kaliumsalz des p-Dimethylamidophenylglycins mit Natriumamid verschmolzen. Der erhaltene Di-p-dimethylamidoindigo



stellt grüne Flocken dar und färbt in essigsaurer Lösung die Wolle hellgrün. Aus salz- oder schwefelsaurem Bade zieht der Farbstoff nicht auf.

Um zu basischen Indigoderivaten zu gelangen, habe ich weiterhin versucht, auch andere Indigo bildende Körper mit N-Methylolchloracetamid zu kondensieren. Zur Verwendung kamen o-Nitrozimtsäureäthylester, o-Nitrobenzaldehyd, Phenylglycin, Phenylglycincarbonsäure und Isatin.

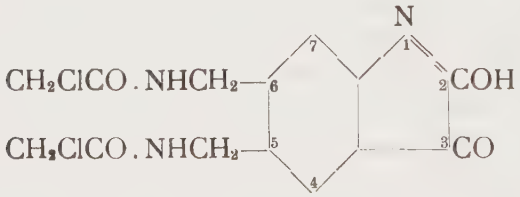
o-Nitrozimtester wird bei dem Kondensationsversuch in schwefelsaurer oder mit Salzsäure gesättigter Eisessiglösung ver-

1) Ber. 40, 204 (1907).

seift, ohne zu kondensieren, o-Nitrobenzaldehyd bleibt vollkommen unverändert. Die aus Phenylglycin und Phenylglycincarbonsäure erhaltenen Körper hatten so wenig erfreuliche Eigenschaften, daſs von einer weiteren Untersuchung derselben abgesehen wurde.

Mit Isatin verbindet sich das Methylolchloracetamid unter ziemlich starker Wärmeentwicklung. Es ist aber bisher trotz aller Bemühungen nicht gelungen, aus dem Kondensationsprodukt, das offenbar ein kompliziertes Körpergemisch darstellt, eine gröſsere Menge einer einheitlichen Verbindung zu isolieren. Aus der Analyse, die ich von einer durch Auskochen mit Alkohol und wiederholtes Umkristallisieren aus Eisessig auf einen konstanten Schmelzpunkt gebrachten Substanz ausführte, geht hervor, daſs zwei Moleküle Methylolchloracetamid in den Benzolkern des Isatins eingegriffen haben.

Das 5,6-Bischloracetyldiaminomethylisatin

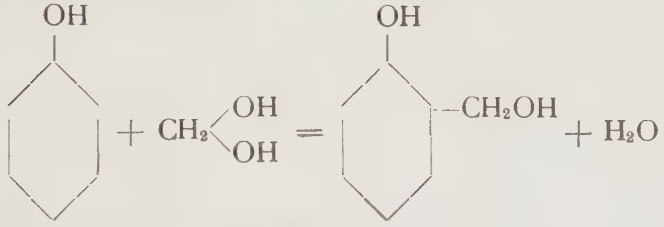


bildet orangegelbe, goldglänzende Blättchen vom Sp. 236—237°. Es scheint aber auch, wie die aus mehreren Analysen erhaltenen Werte beweisen, gleichzeitig ein Monochloracetylaminomethylisatin zu entstehen, das aber noch nicht isoliert werden konnte. Da der Versuch, durch Anwendung von 2 oder 2½ Molekülen Methylolchloracetamid eventuell zu einem einheitlichen Körper zu gelangen, ebenfalls nicht zum Ziele führte, wurde die Bearbeitung dieses Kondensationsproduktes vorläufig aufgegeben.

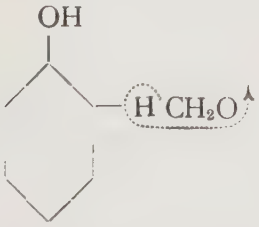
Ein weit einfacherer Weg zur Herstellung basischer, wasserlösliche Salze bildender Indigoderivate böte sich, wenn es möglich wäre, durch gleichzeitige Einwirkung von Formaldehyd und sekundären Basen die Gruppe

in Indigo bildende Körper direkt einzuführen.

O. Manasse[1]) hatte bereits durch Einwirkung von Formaldehyd auf Phenole unter Anwendung alkalischer Kondensationsmittel Phenolalkohole dargestellt, deren Entstehung entweder durch direkte Kondensation unter Wasseraustritt des als Methylenglykol $CH_2<^{OH}_{OH}$ reagierenden Formaldehyds

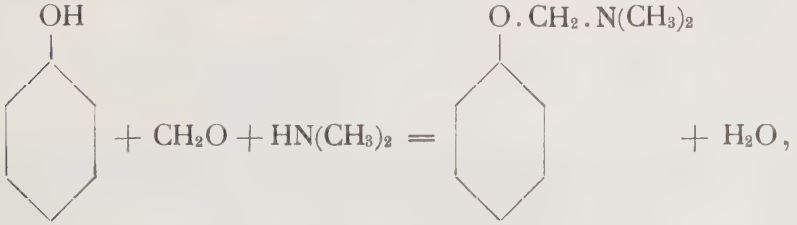


oder als aldolartige Anlagerung



erklärt werden kann.

Es zeigte sich nun, dafs bei Anwesenheit von sekundären Aminen die Reaktion mit Formaldehyd und Phenolen in zwei verschiedenen Richtungen verläuft. Einerseits entstehen alkaliunlösliche Produkte[2]) mit basischen Eigenschaften, die als substituierte Methyläther der Phenole aufzufassen sind:

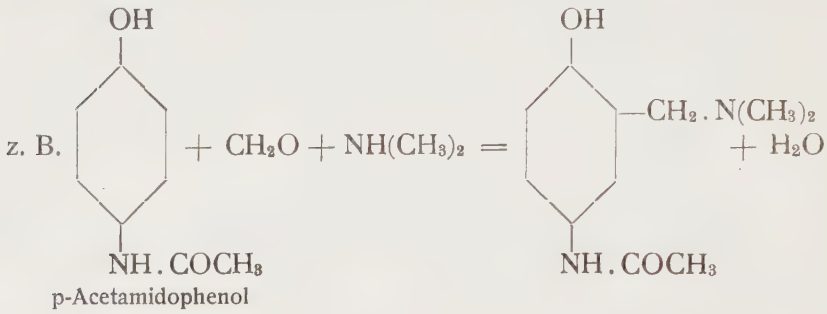


andererseits vereinigt sich der Formaldehyd gleichzeitig mit einem Kernwasserstoff des Phenols und dem Aminwasserstoffatom zu

1) Ber. 27, 2409 (1894).

2) D.R.P. Nr. 89979. – Friedländer, Fortschr. d. Teerfabr. Bd. IV p. 98.

Benzylaminderivaten[1]), die sich von den erstgenannten Verbindungen durch ihre Löslichkeit in Säuren und Alkalien unterscheiden:



p-Acetamidophenol

Im ersteren Sinne reagieren vor allem die einfachen Phenole, Naphtole und Dioxynaphtaline, im letzteren Phenol, die Acetamidophenole und o-Oxychinolin. Phenol selbst liefert beide Arten von Verbindungen.

Ich habe nun in erster Linie Indigoweifs und Isatin zu dieser Reaktion benützt und bei letzterem sowohl mit Diäthylamin wie Monoäthylanilin prachtvoll kristallisierte Substanzen, wenn auch noch in recht geringer Ausbeute, erhalten. Die Analysenwerte[2]) beweisen, dafs es sich hier um wahre Formaldehydderivate des Isatins mit der Methylengruppe handelt, nicht um blofse Reaktionsprodukte des Isatins mit der secundären Base, was ja bei der Leichtigkeit, mit welcher Isatin mit Basen reagiert, zunächst anzunehmen wäre.

Bereits A. Engelhardt[3]) hat Anilin und seine Halogenderivate auf Isatin einwirken lassen und gelangte so zu substituierten Imesatinen:

$$C_8H_5NO_2 + NH_2 . C_6H_5 = C_8H_5N_2(C_6H_5)O + H_2O$$

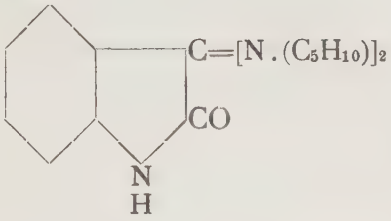
Phenylimesatin

1867 hat Hugo Schiff[4]) Amylamin und Äthylanilin mit Isatin in Verbindung gebracht und gefunden, dafs sich ersteres zu einem, letzteres zu zwei Molekülen mit Isatin vereinigt.

---

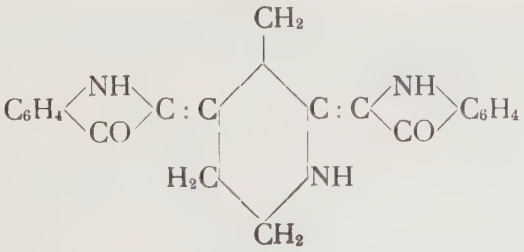
1) D. R. P. Nr. 92309. — Friedländer, Fortschr. d. Teerfabr. Bd. IV p. 103.
2) cfr. experimentellen Teil.
3) Jahresber. 1855, 541.
4) Ann. 144, 53 (1867).

Schotten[1]) schliefslich hat aus Isatin und seinem Monobromderivat mit Piperidin die Dipiperidide dargestellt, die er folgendermafsen formuliert:



Zugleich beobachtete er die Bildung blauer, indigoähnlicher Farbstoffe und die Abspaltung von Piperidin, wenn man die Dipiperidide schnell auf ca. 160° erhitzt oder besser mit Säureanhydriden übergiefst. Für diese „Isatinblau" genannten Farbstoffe hat er auch bereits Formeln aufgestellt, denen er aber wegen der stark abweichenden Analysenzahlen noch keinen definitiven Wert beimifst.

In neuerer Zeit ist die Untersuchung dieser Farbstoffe von C. Liebermann[2]) und seinen Mitarbeitern wieder aufgenommen worden. Sie bestätigen die Schottensche Formulierung und suchen die indogenide Natur des Isatinblaus durch folgende Konstitutionsformel zu erklären:

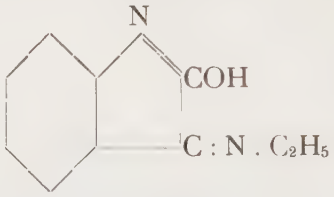


Die Kohlenstoffdoppelbindung zwischen den zwei Isatinresten, die beim Indigo direkt verläuft und die Farbstoffnatur desselben bedingt, würde hier den Weg über den Piperidinrest nehmen. Die genannten Forscher glauben dadurch eine nähere Beziehung des

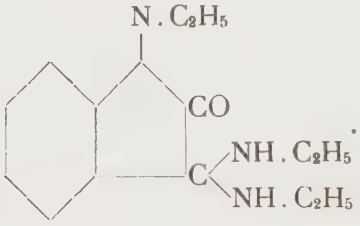
1) Ber. 24, 1366 und 2604 (1891).
2) Ber. 40, 2495 (1907).

Isatinblaues mit dem von Baeyer entdeckten Indophenin[1]), dem Kondensationsprodukt des Isatins mit Thiophen, und dem Pyrrolblau, dem Kondensationsprodukt von Isatin mit Pyrrol, herzustellen.

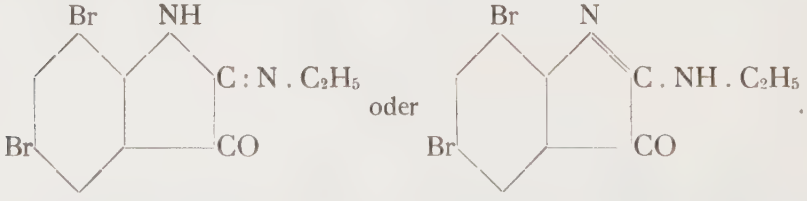
C. Haslinger[2]) hat endlich den Reaktionsverlauf zwischen Isatin bzw. Mono- und Dibromisatin und einem primären, aliphatischen Amin, dem Äthylamin, näher studiert. Er gelangt dabei beim Isatin selbst zu zwei verschiedenen Körpern, nämlich zum Isatin-β-äthylimid



und Di-β-äthylamino-N-äthylpseudoisatin



Dibromisatin liefert neben den beiden angeführten Substanzen auch noch die dritte mögliche Verbindung, nämlich das Dibromisatin-α-äthylimid (bzw. -amid)

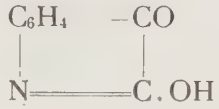


Alle genannten Autoren heben die Zersetzlichkeit dieser basischen Isatinderivate hervor, welche sich entweder schon in Lösung oder durch heifses Wasser, wie das Äthylphenylimesatin,

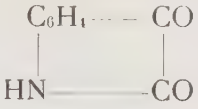
1) Ber. 12, 1310.
2) Ber. 40, 3598 (1907).

fast durchwegs aber durch Mineralsäuren in die Komponenten spalten.

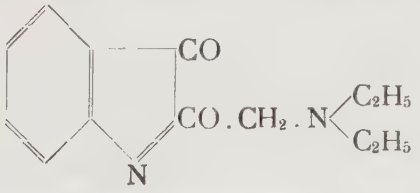
Diese enorme Zersetzlichkeit findet sich auffallenderweise auch bei der von mir aus Formaldehyd, Diäthylamin und Isatin dargestellten Verbindung wieder. Schon bei kurzem Kochen mit Wasser entweichen Formaldehyddämpfe, während sich gleichzeitig Isatin abscheidet, verdünnte Essigsäure bewirkt den Zerfall noch viel schneller. Ein Eingriff der $-CH_2.N<$-Gruppe im Benzolkern des Isatins kann somit nicht stattgefunden haben, da sich ja diese Benzylaminverbindungen durch relative Beständigkeit auszeichnen. Es bleibt deshalb nur die Möglichkeit, dafs sich die Verbindung entweder von der stabilen Phenolform[1]) des Isatins



oder vom Pseudoisatin

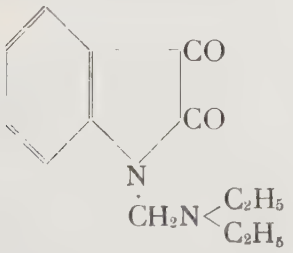


ableitet, wonach ihr dann folgende Konstitution zukäme:



Isatin-α-diäthylamidomethyläther

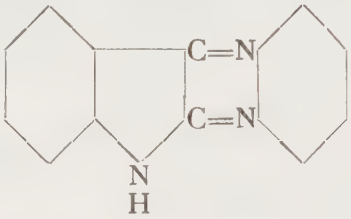
oder:



Pseudoisatin-N-diäthylamidomethyläther.

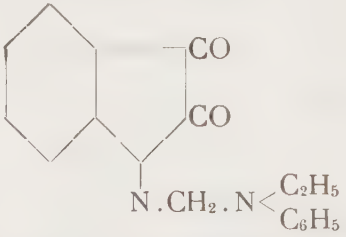
1) Baeyer und Oekonomides, Ber. 15, 2093 (1882).

Die Versuche einer Konstitutionsbestimmung scheiterten bisher an der aufserordentlichen Leichtigkeit, mit der die Verbindung die basische Gruppe abspaltet. So wurde bei der Acetylierung Acetylisatin vom Sp. 142°, beim Erwärmen mit o-Phenylendiamin in schwach essigsaurer Lösung reines Indophenazin



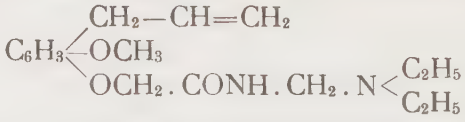
gebildet.

Der Isatinäthylphenylamidomethyläther



scheint beständiger zu sein. Doch wurde wegen Mangel an Substanz die weitere Untersuchung dieser interessanten Verbindungen vorläufig abgebrochen. Es steht aber aufser Zweifel, dafs durch passende Modifikation der Reaktionsbedingungen, etwa durch Erhitzen der Komponenten unter Druck, die Ausbeute gesteigert und damit ein genaueres Studium des Körpers ermöglicht werden kann.

Der ungemein leichte Zerfall namentlich der Diäthylaminverbindung erinnert an die von L. Conrad[1]) dargestellten Einwirkungsprodukte von Formaldehyd und Diäthylamin bzw. Piperidin auf Eugenolacetamid. Das Eugenolacetdiäthylaminomethylamid



spaltet schon beim Umkristallisieren Formaldehyd und Diäthylamin ab, das entsprechende Eugenolacetpiperidylmethylamid ist wenig beständiger, doch gelang es, davon ein salzsaures Salz zu erhalten, das sich erst beim Kochen der wässerigen Lösung in seine Komponenten spaltet.

1) Inaug.-Diss. München 1907.

Experimenteller Teil.

I. Halogenacetamide und Atropin.

Herstellung der Halogenacetamide.

1. Chloracetamid.

Dasselbe wird in guter Ausbeute nach folgender, von Ladisch ausgearbeiteter Methode erhalten:

500 ccm 28prozentiges Ammoniak werden in Kältemischung mit NH_3 gesättigt, bis die Temperatur auf 0^0 sinkt, und in die stets gut gekühlte Flüssigkeit dann unter kräftiger Turbinierung 250 g Monochloressigsäureäthylester eingetropft. Zur vollständigen Umsetzung des Esters läfst man nach dem Eintragen desselben das Rührwerk noch 1½ Stunden gehen, saugt dann das gebildete Chloracetamid schnell ab, wäscht mit wenig Eiswasser nach und trocknet das völlig reine Produkt auf Ton.

Ausbeute: 190 g. Sp. 118—120°.

2. Bromacetamid.

Da die bisherigen Darstellungsmethoden[1]) des Bromacetamids nur schlechte Ausbeuten liefern, wurde dafür folgendes Verfahren ausgearbeitet:

50 g Monobromessigsäureäthylester und 100 ccm 25prozentiges Ammoniak werden in Kältemischung (3 T. Eis, 1 T. Kochsalz) gut

1) Kessel, Ber. 11, 215. — Papendieck, Ber. 25, 1160.

vorgekühlt, der Ester dann mit dem Ammoniak übergossen und ca. 1½ Stunden mit der Turbine kräftig gerührt. Der entstandene Kristallbrei wird nach dem Herausnehmen aus der Kältemischung sofort abgesaugt und auf Ton getrocknet. Er besteht aus reinem Bromacetamid. Sp. 91—92°. Ausbeute: 82% der Theorie.

Es ist unbedingt nötig, die Kältemischung genau im Verhältnis 3 T. Eis und 1 T. Kochsalz herzustellen, da nur auf diese Weise die Minimaltemperatur von —19° erreicht wird, die im Verlaufe von 1½ Stunden bei öfterem Durchrühren der Mischung höchstens bis auf —14° steigt. Höhere Temperatur begünstigt die Entstehung von bromessigsaurem Ammoniak, ebenso mehr oder konzentriertere Ammoniaklösung. Auch geht dann Bromacetamid in Lösung.

3. Jodacetamid.

In der Literatur finden sich über die Darstellung dieser Verbindung nur spärliche Angaben. Menschutkin und Jermolajew[1]) erhielten sie durch eintägiges Stehenlassen einer alkoholischen Lösung von Chloracetamid mit Jodkali, Henry[2]) durch Behandlung des Methylesters der Jodessigsäure mit Ammoniak. Erstere Autoren geben gar keinen Schmelzpunkt an, das von Henry dargestellte angebliche Jodacetamid schmilzt bei 157°.

In ziemlich guter Ausbeute konnte ich die Verbindung auf folgende Weise herstellen:

50 g Chloracetamid und 80,2 g Jodnatrium werden in Methylalkohol gelöst und ca. 1½ Stunden auf dem Wasserbade am Rückflufskühler erhitzt. Dann wird vom ausgeschiedenen Chlornatrium abfiltriert und das Filtrat noch ca. ½ Stunde (nicht länger, da sich sonst Jod abscheidet) unter Rückfluſs gekocht. Der Abdampfrückstand wird dann aus Essigäther oder sehr wenig Wasser umkristallisiert. Man erhält so reines Jodacetamid vom Sp. 96—97°.

Ausbeute an Rohprodukt ca. 67% der Theorie[3]).

1) Zeitschr. f. Chem., herausgeg. v. Beilstein, Fittig und Hübner, 1871, 6.

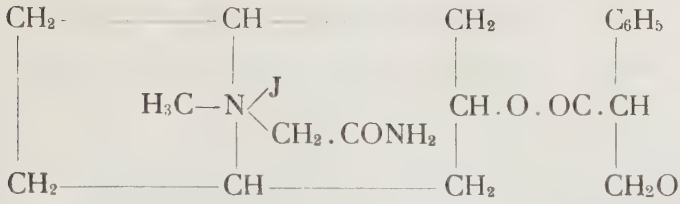
2) Journ. f. prakt. Chem. 31, 128 (1885).

3) v. Braun[1]) hat unterdessen eine Darstellungsmethode des Jodacetamids veröffentlicht, die sich mit der von mir eingehaltenen völlig deckt. Als Schmelzpunkt gibt er 95° an (Schmelzpunkt des von mir dargestellten Jodacetamids 96°), so dafs die Henrysche Angabe 157° wohl als unrichtig erwiesen ist.

Auch hat v. Braun aus Dimethylanilin und Jodacetamid unterdessen ein normales Additionsprodukt hergestellt.

1) Ber. 41, 2144 (1908).

Acetamidoatropiniumjodid.



1,5 g Jodacetamid und 2 g Atropin werden gesondert in möglichst wenig kaltem Sprit gelöst und die Lösungen dann zusammengestellt. Nach ca. ½ Stunde scheidet sich der neue Körper in Flocken aus, die aus Holzgeist umkristallisiert kugelige Aggregate bilden, nach dem Umkristallisieren aber teilweise verharzen. Das Jodid ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol, ziemlich schwer in Alkohol, fast unlöslich in Aceton, Äther, Essigäther, Benzol und Chloroform. Im Kapillarröhrchen erhitzt zersetzt es sich bei 203 bis 204°.

Es wurde als Rohprodukt verbrannt.

0,1364 g Substanz gaben 0,2396 g CO_2 und 0,0727 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{27}N_2O_4J$: C 48,08%, H 5,73%.
Gefunden: C 47,92%, H 5,96%.

Acetamidoatropiniumbromid.

$C_{17}H_{23}O_3N \cdot BrH_2C—CONH_2$.

In alkoholischer Lösung erfolgt in der Kälte keine Addition. Löst man aber molekulare Mengen Atropin (1,4 g) und Bromacetamid (0,7 g) in Aceton, so beginnt nach ca. ½ Stunde die Ausscheidung des Salzes in Form eines flockigen Niederschlages. Man läfst mindestens 24 Stunden stehen, saugt dann ab und wäscht mit Aceton nach. Aus dem Filtrat kann nach mehrtägigem Stehen noch eine geringe Menge des Additionsproduktes gesammelt werden. Es ist leicht löslich in Wasser und Holzgeist, ziemlich schwer in absolutem Alkohol, unlöslich in den übrigen Solventien. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man es in kleinen, zu Büscheln verwachsenen Nadeln, die bei 204—205° ohne Zersetzung schmelzen.

0,1150 g Substanz gaben 0,2254 g CO_2 und 0,0700 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{27}N_2O_4Br$: C 53,36%, H 6,36%.
Gefunden: C 53,45%, H 6,80%.

Acetamidoatropiniumchlorid.

$C_{17}H_{23}O_3N \cdot ClH_2C \quad CONH_2$.

Man kocht molekulare Mengen Atropin (3 g) und Chloracetamid (1 g), kalt in Aceton gelöst, 10—12 Stunden unter Rückfluſs. Es scheidet sich dann allmählich, besonders wenn man die Kristallisation durch Reiben der Gefäſswandung mit dem Glasstab unterstützt, eine geringe Menge eines flockigen Niederschlages aus, der aus seideglänzenden Blättchen besteht. Durch Anwendung des Drei- bis Vierfachen der molekularen Menge an Chloracetamid kann die Ausbeute etwas gesteigert werden.

Das Chlorid löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Holzgeist und schmilzt bei 204—205° unter Zersetzung.

0,0608 g Substanz gaben 0,1330 g CO_2 und 0,0412 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{27}N_2O_4Cl$: C 59,57%, H 7,10%.
Gefunden: C 59,66%, H 7,58%.

Versuch zur Darstellung des Acetamidoatropiniumhydroxyds aus dem Bromid.

Schüttelt man eine wässerige Lösung des Acetamidoatropiniumbromids mit etwas überschüssigem Silberoxyd, bis eine Probe des Filtrats damit nicht mehr reagiert, und dunstet das Filtrat vom Bromsilber im Exsiccator zur Trockne, so erhält man ein stark alkalisch reagierendes, farbloses Harz, das jedenfalls die freie Ammoniumbase darstellt, aber nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

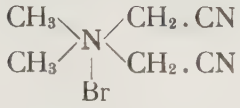
Es wurde deshalb in Wasser gelöst, bis zur schwach sauren Reaktion mit verdünnter Bromwasserstoffsäure versetzt und wieder im Exsiccator eingedunstet. Aus dem harzigen Rückstand konnte durch wiederholte Behandlung mit reinem, trockenem Aceton eine sehr geringe Menge eines festen Körpers erhalten werden, der sich in Alkohol im Gegensatz zum Bromid sehr leicht löst und daraus in feinen Flocken vom Sp. 231—232° abscheidet (Sp. des Bromids 204—205°). Die äufserst geringe Ausbeute, die von der festen Substanz bei wiederholter Darstellung erzielt werden konnte, machte eine vollständige Analyse unmöglich. Die für Kohlenstoff erhaltenen Werte sprechen für eine Verbindung von der empirischen Zusammensetzung

$C_{19}H_{28}N_2O_4Br_2$.

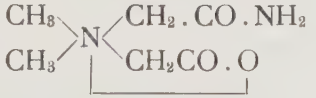
I. 0,0449 g Substanz gaben 0,0745 g CO_2 und 0,0295 g H_2O.
II. 0,1230 g Substanz gaben 0,2034 g CO_2 und 0,0800 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{28}N_2O_4Br_2$: C 44,86%, H 5,55%.
Gefunden: I. C 45,25%, H 7,34%.
II. C 45,10%, H 7,27%.

Die Unmöglichkeit, aus der mit Silberoxyd dargestellten Base das Bromid zu regenerieren, erinnert an Anomalien, die v. Braun[1]) kürzlich bei der Behandlung des Additionsproduktes von Dimethylamidoacetonitril $(CH_3)_2N.CH_2.CN$ und Bromacetonitril mit Silberoxyd beobachtet hat. Aus dem Additionsprodukt



entsteht dabei nicht die quaternäre Base, sondern unter verschieden weitgehender Verseifung der beiden Cyanomethylgruppen das Betaïncarbonsäureamid



Inwieweit aus dieser Beobachtung für das Verhalten des von mir dargestellten Acetamidoatropiniumbromids gegen Silberoxyd Schlüsse gezogen werden können, ob vielleicht dabei ein Ersatz des am Stickstoff befindlichen Methyls durch den Acetamidrest $—CH_2.CONH_2$ stattgefunden hat, mufs erst eine eingehendere Untersuchung des Produktes ergeben.

II. Halogenacetamide und Hexamethylentetramin.

Hexamethylentetramin-Jodacetamid.

$(CH_2)_6.N_4.JH_2C—CONH_2$.

Molekulare Mengen Jodacetamid (2 g) und Hexamethylentetramin (1,5 g) werden für sich in möglichst wenig kaltem Sprit

1) Ber. 41, 2124 (1908).

gelöst und die Lösungen dann miteinander vereinigt. Nach kurzer Zeit ($^1/_4$—$^1/_2$ Stunde) erfolgt die Abscheidung des Additionsproduktes in Form blätteriger Kristalle. Dieselben werden mit Alkohol gewaschen und schmelzen bei 166—167° unter Zersetzung. Das Additionsprodukt ist sehr leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und den übrigen gebräuchlichen Solventien (Holzgeist, Chloroform, Aceton, Äther, Essigäther, Benzol). Umkristallisieren ist zu vermeiden, da der Körper in Alkohol nur auf Wasserzusatz löslich ist und beim Erwärmen mit dem Lösungsmittel sehr schnell verharzt.

0,1510 g Substanz gaben 0,1632 g CO_2 und 0,0686 g H_2O.

Berechnet für $C_8H_{16}N_5OJ$: C 29,52%, H 4,95%.
Gefunden: C 29,47%, H 5,08%.

Hexamethylentetramin-Bromacetamid.

$(CH_2)_6 . N_4 . BrH_2C—CONH_2$.

3 g Bromacetamid und 3 g Hexamethylentetramin werden wie vorhin in wenig kaltem Sprit gelöst und die Lösungen dann zusammengestellt. Das Additionsprodukt scheidet sich nach ca. $^1/_2$ Stunde in langen, weifsen Nadeln aus, die bei 170—171° unter Zersetzung schmelzen. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, sehr schwer in verdünntem Sprit und Methylalkohol, unlöslich in den übrigen, oben angeführten Lösungsmitteln. Beim Umkristallisieren aus Sprit mit Wasserzusatz sinkt der Schmelzpunkt auf 160°.

0,1275 g Substanz gaben 0,1640 g CO_2 und 0,0718 g H_2O.
0,1959 g Substanz gaben 45,4 ccm N bei 16° und 710 mm.

Berechnet für $C_8H_{16}N_5OBr$: C 34,49%, H 5,79%, N 25,22%.
Gefunden: C 35,08%, H 6,29%, N 25,21%.

Hexamethylentetramin-Chloracetamid.

$(CH_2)_6 . N_4 . ClH_2C—CONH_2$.

Während sich Jod- und Bromacetamid und ihre N-Methylolverbindungen in alkoholischer Lösung leicht an Hexamethylentetramin

addieren, konnte von Chloracetamid und seiner N-Methylolverbindung nur in Acetonlösung ein Additionsprodukt erhalten werden.

2 g Chloracetamid und 3 g Hexamethylentetramin werden für sich in kaltem Aceton gelöst, wobei man allerdings wegen der Schwerlöslichkeit des Hexamethylentetramins in Aceton grofse Mengen Lösungsmittel benötigt, und die Lösungen dann vereinigt. Nach 3—4 Stunden erfüllt sich die ganze Flüssigkeit mit langen, feinen, büschelförmig verwachsenen Nadeln.

Das Additionsprodukt ist sehr leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht in Methylalkohol, fast unlöslich in Alkohol, unlöslich in den übrigen Solventien. Es schmilzt unter Zersetzung bei 160°.

Es wurde allerdings auch aus Alkohol nach 14tägigem Stehen ein Additionsprodukt in Form eines flockigen Niederschlages erhalten, das aber beim Filtrieren sofort verharzte.

0,1788 g Substanz gaben 0,2688 g CO_2 und 0,1130 g H_2O.
0,1742 g Substanz gaben 47 ccm N bei 15° und 716 mm.

Berechnet für $C_8H_{16}N_5OCl$: C 41,06%, H 6,89%, N 30,02%.
Gefunden: C 41,00%, H 7,06%, N 29,74%.

III. N-Methylolhalogenacetamide und Hexamethylentetramin.

Hexamethylentetramin-Methyloljodacetamid.

$$(CH_2)_6 . N_4JH_2C—CONH . CH_2OH.$$

Stellt man 3 g Methyloljodacetamid und 2 g Hexamethylentetramin, gesondert in kaltem Sprit gelöst, zusammen, so bildet sich in der vereinigten Flüssigkeit nach kurzer Zeit ein pulveriger, voluminöser Niederschlag. Das Additionsprodukt löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in Methylalkohol, in den übrigen Solventien ist es praktisch unlöslich. Es schmilzt unter Zersetzung bei 150°.

Beim langsamen Verdunsten aus Holzgeist kristallisiert es in feinen, sternförmig gruppierten Nadeln.

0,1410 g Substanz gaben 0,1582 g CO_2 und 0,0680 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{18}N_5O_2J$: C 30,40%, H 5,10%.
Gefunden: C 30,60%, H 5,39%.

Hexamethylentetramin-Methylolbromacetamid.

$(CH_2)_6 . N_4 . BrH_2C—CONH . CH_2OH.$

2 g Methylolbromacetamid und 2 g Hexamethylentetramin wurden wie vorhin in Spritlösung zusammengestellt. Das Additionsprodukt fällt alsbald als pulveriger Niederschlag aus. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht in Holzgeist, unlöslich in den übrigen Solventien und zersetzt sich bei 155—158°.

Beim langsamen Verdunsten aus Methylalkohol bildet es feine, warzenförmig vereinigte Nädelchen.

0,1744 g Substanz gaben 0,2242 g CO_2 und 0,0958 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{18}N_5O_2Br$: C 35,03%, H 5,88%.
Gefunden: C 35,06%, H 6,14%.

Hexamethylentetramin-Methylolchloracetamid.

$(CH_2)_6 . N_4 . ClH_2C—CONH . CH_2OH.$

Vereinigt man die Lösungen von 3 g Hexamethylentetramin und 2,6 g Methylolchloracetamid (= 1 Mol.) in trockenem Aceton, so beginnen sich nach ca. 24 Stunden farblose, harte Kristalle abzuscheiden. Man läfst noch 2—3 Tage stehen, filtriert dann und wäscht die Kristalle unter dem Druck trockener Luft mit heifsem Aceton und Chloroform. Sie schmelzen, so gereinigt, bei 152° unter Zersetzung und zerfliefsen an der Luft nach kurzer Zeit. Das Additionsprodukt ist sehr leicht löslich in Wasser und Holzgeist, ziemlich schwer in Alkohol, unlöslich in den übrigen Solventien. Es kristallisiert aus Methylalkohol in spiefsigen, feinen Nadeln von sehr verschiedener Gröfse ohne Zersetzung.

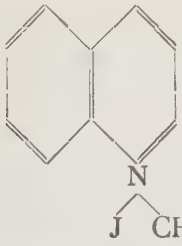
Es ist gleichgültig, ob man 1,3 oder 4 Mol. Methylolchloracetamid verwendet, es wird immer nur 1 Molekül addiert. Wesentlich für die Gewinnung eines guten Produktes ist die Verwendung vollkommen reinen, trockenen Acetons.

0,2635 g Substanz gaben 0,3995 g CO_2 und 0,1628 g H_2O.
0,1755 g Substanz gaben 43,4 ccm N bei 17° und 707 mm.

Berechnet für $C_9H_{18}N_5O_2Cl$: C 40,94%, H 6,87%, N 26,61%.
Gefunden: C 41,35%, H 6,91%, N 26,66%.

IV. Jodacetamid und Chinolin.

Acetamidochinoliniumjodid.

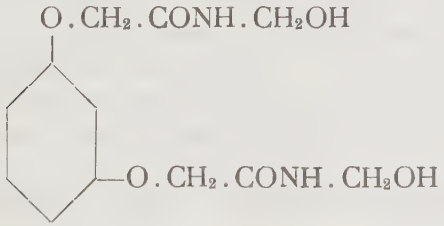


Löst man 1,5 g Jodacetamid und 1 g Chinolin in Sprit und kocht eine Stunde unter Rückflufs, so färbt sich die Flüssigkeit bald rot, während sie zugleich orangerote Kristalle abscheidet. Man saugt dieselben ab und kristallisiert sie aus Wasser um. Zur Gewinnung des Restes verdampft man den Alkohol und wäscht die zurückbleibenden Kristalle zur Entfernung unveränderten Chinolins mehrmals mit Äther. Das Additionsprodukt ist ziemlich löslich in Wasser, sehr schwer in Alkohol, unlöslich in Äther, Aceton und Essigester. Aus Wasser kristallisiert es in glänzend orangegelben, lichtbrechenden Täfelchen, aus Alkohol in schönen, gelben Nadeln; die alkoholische Lösung fluoresziert grün. Im Kapillarrohr erhitzt zersetzt es sich bei 250°.

0,1837 g Substanz gaben 0,2851 g CO_2 und 0,0628 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{11}N_2OJ$: C 42,04%, H 3,53%.
Gefunden: C 42,32%, H 3,82%.

V. N-Dimethylolresorcindiacetamid.



a) Herstellung von Resorcindiacetamid.

W. Carter und W. Trevor Lawrence[1]) haben bereits Resorcin- und Brenzcatechindiacet-(diglycol-)amid in der Weise dar-

1) Chem. Soc. 1900, 1222.

gestellt, dafs sie auf die Natriumverbindung der Phenole zuerst Chlor- oder Bromessigester einwirken liefsen und die erhaltenen Ester dann mit Ammoniak umsetzten.

Ich habe die Darstellung dadurch modifiziert, dafs ich zur Kondensation mit den Phenolsalzen direkt Chloracetamid verwendete.

5 g Resorcin werden in alkoholischer Natriumäthylatlösung mit dem berechneten Natriumgehalte (2,1 g) gelöst und in die Lösung 10,5 g Chloracetamid (theor. 8,5 g) und 5 g Natriumjodid eingetragen. Beim Kochen unter Rückfluſs beginnt sich die vom Resorcinnatrium dunkelgefärbte Flüssigkeit bald zu entfärben und einen voluminösen weifsen Niederschlag von Diamid und Kochsalz auszuscheiden. Die Umsetzung ist mit dem Verschwinden der alkalischen Reaktion beendet, was zirka dreistündiges Kochen beansprucht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser zur Entfernung von Kochsalz gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Das Diamid kristallisiert daraus in schönen Nadeln vom Sp. 170° (Literatur 167°). Der Rest des Diamids wird durch Abdunsten des Alkohols gewonnen und wie oben behandelt.

b) Herstellung der Methylolverbindung.

1 g des Diamids wird in einen Überschufs von 40prozentiger Formaldehydlösung (ca. 2 g), die 0,1 g Kaliumcarbonat gelöst enthält, eingetragen und auf dem Wasserbade gelinde bis zur Lösung erwärmt. Beim Erkalten fällt die Methylolverbindung fein pulverförmig aus. Sie ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich; auch in Wasser löst sie sich schwer, kann aber daraus durch vorsichtiges Erwärmen unter Zusatz von etwas Soda ohne Zersetzung umkristallisiert werden und fällt in mikrokristallinischen Nädelchen aus. Die Verbindung schmilzt konstant bei 192° unter Zersetzung. Aus der Analyse geht hervor, dafs nur die normale Dimethylol-, nicht die Tetramethylolverbindung gebildet wird.

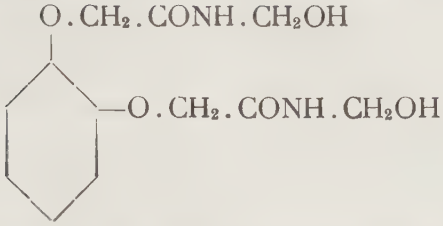
0,2290 g Substanz gaben 0,4254 g CO_2 und 0,1198 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}N_2O_6$ (Dimethylol): C 50,67%, H 5,67%,

für $C_{14}H_{20}N_2O_8$ (Tetramethylol): C 48,80%, H 5,85%.

Gefunden: C 50,66%, H 5,85%.

N-Dimethylolbrenzcatechindiacetamid.



a) Herstellung des Brenzcatechindiacetamids.

Dasselbe wird genau wie das Resorcindiacetamid durch Zusammenkochen einer Lösung von Brenzcatechin in alkoholischem Natriumäthylat mit Chloracetamid unter Zusatz von Natriumjodid erhalten.

Der sich bald abscheidende, etwas bräunlich gefärbte Niederschlag wird mit wenig Wasser vom Kochsalz befreit; der Rest des Diamids wird durch Wegdunsten des Alkohols gewonnen. Durch Umkristallisieren aus Wasser mit etwas Tierkohle erhält man das Diamid völlig rein in feinen Nadeln vom Sp. 203°.

b) Herstellung der Methylolverbindung.

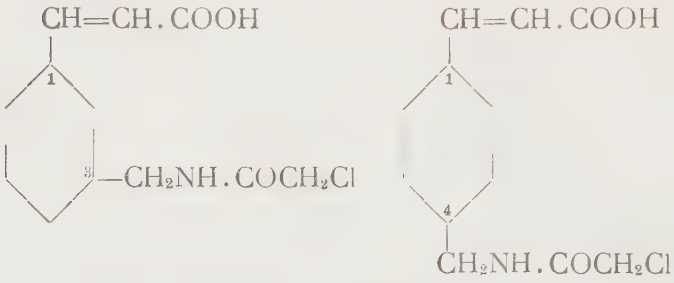
1 g des Diamids wird in 1,7 g 35prozentigen Formaldehyd (wenig mehr als für 4 Mol. CH_2O = 1,5 g berechnet), welcher 0,1 g Kaliumcarbonat gelöst enthält, eingetragen und auf dem Wasserbade vorsichtig, bis alles gelöst ist, erwärmt. Die Methylolverbindung scheidet sich ziemlich schwer und erst nach längerem Stehen in kugeligen Aggregaten aus und schmilzt bei 136—137°. Sie ist unlöslich in Äther, Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester, sehr leicht dagegen in Methylalkohol und ziemlich leicht in Äthylalkohol. Beim Erwärmen mit Lösungsmitteln spaltet sie jedoch ihren Formaldehyd ab und das aus Alkohol kristallisierende Produkt schmilzt erst bei 197—198°; es wird also hiebei das Diamid regeneriert. Die Verbindung wurde deshalb als Rohprodukt verbrannt; die Analyse zeigt, dafs auch hier nur zwei Moleküle Formaldehyd angelagert wurden.

0,2381 g Substanz gaben 0,4395 g CO_2 und 0,1213 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}N_2O_6$: C 50,67%, H 5,67%.
Gefunden: C 50,34%, H 5,69%.

VI. Kondensation von N-Methylolchloracetamid mit Zimtsäure.

m- und p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



50 g Zimtsäure werden in 1000 g konzentrierter Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung 41,7 g Methylolchloracetamid langsam eingetragen, wobei man dafür Sorge trägt, dafs die Temperatur nicht über 50° steigt. Das Methylolchloracetamid löst sich rasch auf und die weingelbe Farbe der Lösung geht bald über Tiefrot in Dunkelbraun mit grüner Fluoreszenz über. Nach Verlauf von drei Tagen gießt man unter stetem Durchrühren auf Eis, da sonst das Kondensationsprodukt zu grofsen, schwer zu zerkleinernden Klumpen zusammenballt. Die Reaktionsmasse besteht aus m- und p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure mit beigemengter unveränderter Zimtsäure. Sie scheidet sich anfangs zäh aus, erhärtet aber bald und wird nach dem Absaugen in einer geräumigen Reibschale mit Wasser innig verrieben. Es ist nötig, diese Operation zwei- bis dreimal zu wiederholen, da die hartnäckig anhaftende Schwefelsäure bei der weiteren Verarbeitung des Körpers zur Bildung schmieriger Produkte Veranlassung gibt. Ein Auflösen in verdünnter Soda ist nicht nötig, da kein Methylenbischloracetamid gebildet wird.

Nach dem Trocknen kocht man die feingepulverte Substanz mit Benzol zur Entfernung der unverändert gebliebenen Zimtsäure aus. Man erhält so ca. 60 g Kondensationsprodukt, d. i. 68—70% der Theorie.

Aus der Benzollösung fallen alsbald noch wenige Gramme eines flockigen Niederschlages aus, der hauptsächlich, wie später gezeigt wird, aus der leichter löslichen m-Säure besteht.

Die Ausbeute wird nicht verbessert, wenn man einen der unverändert bleibenden Zimtsäure äquivalenten Überschufs an Methylolchloracetamid verwendet.

Das Aussehen des Kondensationsproduktes, das auch nach wiederholtem Umkristallisieren keine deutliche Kristallform erkennen liefs, ferner die Eigenschaften des aus dem Rohprodukt dargestellten Benzylaminacrylsäureäthylesters liefsen die Einheitlichkeit der rohen Chloracetylbenzylaminacrylsäure sehr zweifelhaft erscheinen.

Es wurde deshalb zum Nachweis der Konstitution das rohe Kondensationsprodukt mit Kaliumpermanganat oxydiert und dabei tatsächlich zwei verschiedene Phtalsäuren, nämlich Iso- und Terephtalsäure, erhalten.

Bestimmung der Stellung der Chloracetylaminomethylgruppe im rohen Gemenge der Chloracetylbenzylaminacrylsäuren.

Zur Abspaltung der Chloracetylgruppe kocht man die rohe Chloracetylbenzylaminacrylsäure zwei Stunden mit halbkonzentrierter Salzsäure unter Rückfluls, dunstet dann die klare Lösung zur Trockne und entfernt die Chloressigsäure, die ein vollständiges Trocknen des Produktes verhindert, durch wiederholtes Digerieren mit Äther oder Essigester. Der Trockenrückstand wird dann in Wasser unter Zusatz von Natronlauge gelöst und mit Kaliumpermanganat zuerst in der Kälte, dann auf dem Wasserbade solange oxydiert, bis die Farbe des Oxydationsmittels bestehen bleibt. Wenn der starke Ammoniakgeruch verschwunden ist, zerstört man den Überschufs des Permanganats mit etwas Alkohol, saugt vom Braunstein ab und säuert das alkalische Filtrat an. Die ausfallende Phtalsäure schmilzt zum Teil oberhalb 300°.

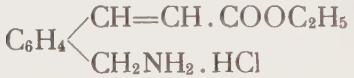
Zur Darstellung des Methylesters wurde sie in vollkommen trockenem, feingepulverten Zustande mit der berechneten Menge Phosphorpentachlorid auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt und das Chlorid dann in Holzgeist eingetragen. Die Flüssigkeit erfüllt sich alsbald mit den Kristallen des Terephtalsäuredimethylesters vom Sp. 140°[1]). Filtriert man davon ab und läfst die methylalkoholische Mutterlauge langsam verdunsten, so scheiden sich prächtige lange Nadeln aus, deren Schmelzpunkt auch durch wiederholtes Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol nicht über 68° gebracht werden kann und die sich durch ihre Kristallform wie durch ihre spielende Löslichkeit in kaltem Methylalkohol scharf vom Terephtal-

1) Baeyer, Ann. 245, 140.

säuredimethylester unterscheiden. Sie sind identisch mit Isophtalsäuredimethylester.

Salzsaurer Benzylaminacrylsäureäthylester.

Gemenge der m- und p-Verbindung.



Die wie oben bei der Oxydation beschrieben, hergestellten rohen salzsauren Salze der Benzylaminacrylsäuren werden fein gepulvert und dann zwei Stunden mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure gekocht, wobei es gut ist, wenn vollständige Lösung eingetreten, zur Aufhellung der stark gefärbten Flüssigkeit Tierkohle zuzusetzen. Das Filtrat wird dann fast bis zur Trockne verdunstet, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das salzsaure Salz des rohen Esters unter starker Kühlung zuerst mit Kaliumcarbonat, am Schlusse mit Ätzkali zerlegt, da sonst leicht Carbonatbildung eintritt. Man äthert dann wiederholt gut aus und trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt das Gemisch der Äthylester der m- und p-Benzylaminacrylsäure als rotbraun gefärbtes, nach Zimtsäureäthylester riechendes Öl, das sich beim Destillieren unter Atmosphärendruck zersetzt und aus der Luft stark Kohlensäure anzieht. Auf die Bildung von carbaminsaurem Salz ist wohl auch die Kristallabscheidung zurückzuführen, die nach einigem Stehen in dem Ester auftritt. Auch mit Chlorcalcium vereinigt sich das rohe Estergemisch zu einer ziemlich beständigen Doppelverbindung.

Die Ausbeuten sind wenig befriedigende, da der Ester beim Zerlegen des salzsauren Salzes trotz der starken Kühlung teilweise verseift wird.

Um das salzsaure Salz des rohen, basischen Esters herzustellen, wurde derselbe mit wässeriger Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, wobei im ersten Augenblicke ein orangegelber Niederschlag entsteht, der aber bald wieder verschwindet. Die Farbe der Flüssigkeit schlägt zunächst in Dunkelrot, dann in dunkles Grün über und nach dem Eindunsten im Vacuum über Kali

und Schwefelsäure bleibt ein schmutzig grün gefärbter, schmieriger Rückstand, aus dem sich mit Aceton ein fester, weifser Körper abscheiden läfst. Derselbe erwies sich aber nach der Analyse als etwas verunreinigtes Gemenge der Chlorhydrate der m- und p-Benzylaminacrylsäure.

I. 0,1624 g Substanz gaben 0,3398 g CO_2 und 0,0863 g H_2O.
II. 0,1369 g Substanz gaben 0,2842 g CO_2 und 0,0728 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{12}NO_2Cl$: C 56,18%, H 5,66%.
Gefunden: I. C 57,06%, H 5,94%.
II. C 56,62%, H 5,94%.

Da mit wässeriger Salzsäure Verseifung des Esters eintrat, wurde die Base mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure im Vacuum eingedunstet und der etwas schmierige Rückstand auch aus alkoholischer Salzsäure umkristallisiert. Man erhält so ein Gemisch der salzsauren Salze des m- und p-Benzylaminacrylsäureäthylesters in Form schöner blätteriger Nadeln von sehr unscharfem Schmelzpunkte; die Masse sintert bereits von 220° an zusammen, schmilzt aber vollständig erst bei 249—250° unter Zersetzung. Die wässerige Lösung des Chlorhydrats reagiert schwach alkalisch.

Die Ausbeute ist sehr schlecht, da ein grofser Teil des Esters beim Eindunsten mit alkoholischer Salzsäure verschmiert und durch wiederholtes Umkristallisieren nur wenig reines Produkt gewonnen werden kann.

0,1304 g Substanz gaben 0,2854 g CO_2 und 0,0782 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}NO_2Cl$: C 59,60%, H 6,67%.
Gefunden: C 59,69%, H 6,70%.

Der Versuch, den auf oben beschriebene Weise hergestellten, rohen Benzylaminacrylsäureäthylester durch Destillation im Vacuum eventuell in zwei Fraktionen zu zerlegen, scheiterte an der aufserordentlich leichten Zersetzlichkeit des Esters. Bei 15 mm Druck gingen wenige Tropfen einer bei 145—155° siedenden Fraktion über, der Siedepunkt stieg dann bei 10 mm Druck schnell auf 185°, wo wiederum einige Tropfen überdestillierten. Bei weiterem Erhitzen trat dann trotz des hohen Vacuums vollkommene Zersetzung des Esters ein.

Trennung der salzsauren Salze der m- und p-Benzylaminacrylsäure

Die wie früher erhaltenen rohen salzsauren Salze der Benzylaminacrylsäure werden in Wasser gelöst, 1–2 Stunden mit Tierkohle gekocht und dann das Filtrat stark eingeengt. Nach längerem Stehen scheidet sich bereits ein grofser Teil der p-Verbindung aus, die man absaugt. Durch ein- bis zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser oder besser aus verdünnter Salzsäure, eventuell unter nochmaligem Zusatz von etwas Tierkohle, erhält man das salzsaure Salz der

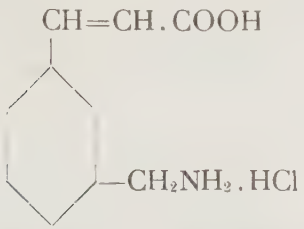
p-Benzylaminacrylsäure

in schönen weifsen, sternförmig verwachsenen Nadeln von starkem Seidenglanz, die bei 295–296° unter vollständiger Zersetzung schmelzen.

Das Salz löst sich leicht in siedendem Wasser oder heifser verdünnter Salzsäure, fällt aber beim Erkalten sofort wieder aus. Es besteht, wie die Oxydation zu Terephtalsäure, bzw. Terephtalsäuredimethylester bewies, aus reiner p-Verbindung.

Das Filtrat vom p-Chlorhydrat dampft man dann vollständig zur Trockne, nachdem man es, wenn nötig, nochmals mit Tierkohle aufgekocht hat. Den Trockenrückstand extrahiert man dann wiederholt mit siedendem Eisessig. Das ungelöst Bleibende und die sich aus dem Eisessig alsbald abscheidenden Flocken bestehen zum gröfsten Teile noch aus p-Verbindung, die, wie oben beschrieben, weiter behandelt wird. Die Eisessiglösung dunstet man im Exsiccator über Kali und Schwefelsäure ein und kristallisiert den Rückstand ein- bis zweimal aus Eisessig um. So dargestellt bildet das salzsaure Salz der

m-Benzylaminacrylsäure



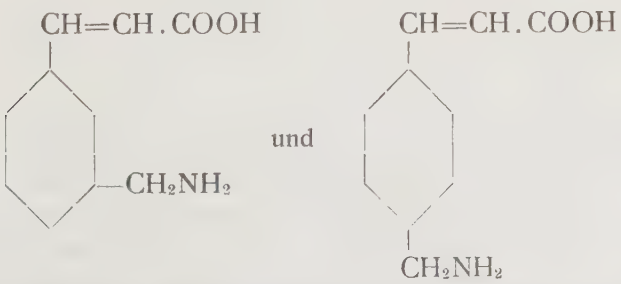
kleine quadratische Blättchen, die sich oft in ihrer Halbierungslinie senkrecht schneiden und bei 212—213° unter Zersetzung schmelzen. Es ist im Gegensatz zum Chlorhydrat der p-Verbindung in kaltem Wasser und Sprit, Eisessig und konzentrierter Salzsäure leicht löslich, kristallisiert aus letzterer in kleinen Rhomboëdern, aus Eisessig in quadratischen Blättchen, während sich die p-Verbindung aus Eisessig wie konzentrierter Salzsäure in charakteristischen, glänzenden Nadeln abscheidet.

0,3666 g Substanz gaben 21 ccm N bei 15° und 724 mm.

Berechnet für $C_{10}H_{12}NO_2Cl$: N 6,57%.
Gefunden: N 6,38%.

Hervorzuheben ist, dafs die Wasserlöslichkeit des salzsauren Salzes der p-Benzylaminacrylsäure bedeutend gröfser ist, solange ihm noch geringe Mengen der m-Verbindung beigemengt sind, und dafs obiges Verfahren der Trennung aufserordentlich mühsam und zeitraubend ist und auch die Ausbeuten wenig zufriedenstellen.

m- und p-Benzylaminacrylsäure.



Man löst das salzsaure Salz der p-Benzylaminacrylsäure unter Erwärmen in Ammoniak, wobei es allerdings wegen seiner schlechten

Benetzbarkeit nur schwer in Lösung geht; teilweise scheidet sich auch schon freie Säure aus, noch ehe das Chlorhydrat vollständig zersetzt ist. Dann dunstet man völlig zur Trockne und läfst solange auf dem Wasserbade stehen, bis aller Geruch nach Ammoniak verschwunden ist. Durch Wegwaschen des Chlorammons mit Wasser erhält man die freie

p-Benzylaminacrylsäure

in fettglänzenden, in Wasser so gut wie unlöslichen Blättchen, die bei 320° noch nicht schmelzen.

Mit Silberoxyd kann aus dem Chlorhydrat der p-Verbindung die Säure nicht in Freiheit gesetzt werden, da sie ein äufserst schwer lösliches Silbersalz gibt, das sich mit dem Chlorsilber gröfstenteils absetzt. Aus dem Filtrat erhält man dann nach Fällung des Silbers mit Schwefelwasserstoff nur wenig reine Säure. Auch für das salzsaure Salz der m-Benzylaminacrylsäure ist der Zersetzung mit Silberoxyd die Dissoziation mit Ammoniak vorzuziehen, obgleich hier bei der bedeutend gröfseren Löslichkeit der freien Säure in Wasser durch das Auswaschen des Salmiaks Verluste entstehen.

Die nach obiger Methode dargestellte freie

m-Benzylaminacrylsäure

ist aufser in Wasser in allen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Aus sehr viel Methylalkohol oder aus Sprit mit Wasserzusatz läfst sie sich umkristallisieren und bildet dann sehr kleine prismatische Nädelchen, die sich, im Kapillarrohr erhitzt, von 200° an dunkel färben und bei 243—244° unter lebhafter Zersetzung schmelzen.

0,1971 g Substanz gaben 0,4896 g CO_2 und 0,1140 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{11}NO_2$: C 67,75%, H 6,25%.
Gefunden: C 67,74%, H 6,47%.

Chloracetylierung der freien Benzylaminacrylsäuren.

0,5 g reine p-Benzylaminacrylsäure wird mit 1 g Monochloressigsäureanhydrid (d. i. doppelt soviel als theoretisch erforderlich) auf dem Wasserbade unter Ausschlufs von Feuchtigkeit zirka eine halbe Stunde erwärmt. Zieht man dann die Schmelze mit Wasser aus, so hinterbleibt die Chloracetylverbindung zunächst in zäher Form, erhärtet aber bald vollkommen und schmilzt, aus Eisessig um-

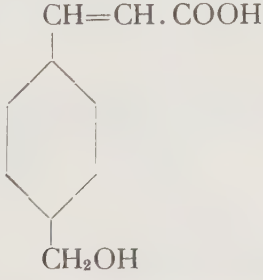
kristallisiert, bei 210°. Sie erweist sich durch Löslichkeit, Schmelzpunkt und Kristallform als völlig identisch mit der p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure, die aus dem Kondensationsprodukt von Methylolchloracetamid mit Zimtsäure durch Aceton isoliert werden kann.

0,1738 g Substanz gaben 0,3622 g CO_2 und 0,0840 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{12}NO_3Cl$: C 56,78%, H 4,76%.
Gefunden: C 56,83%, H 5,40%.

Bei der Chloracetylierung der m-Benzylaminacrylsäure in der oben angegebenen Weise konnte aus der Schmelze nur eine sehr geringe Menge eines festen Körpers gewonnen werden, der sich aus Eisessig in prismatischen Kristallen vom Sp. 156—157° abscheidet. Der Schmelzpunkt stimmt demnach nahe überein mit dem der p. 61 erwähnten m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure, die bei 152—155° schmilzt, aber auch durch wiederholtes Umkristallisieren nur in undeutlichen, kugeligen Aggregaten erhalten werden konnte.

p-Methylolzimtsäure (p-Oxymethylzimtsäure).



1 g des salzsauren Salzes der p-Benzylaminacrylsäure (Sp. 295°) wird in 80 g Wasser unter Erwärmen gelöst, erkalten gelassen, wobei sich nur wenig von dem Chlorhydrat wieder ausscheiden soll, dann wird unter Kühlung 2 g Natriumnitrit (d. i. sechsmal die theoretische Menge) in 10 ccm Wasser und 2,5 ccm verdünnter Schwefelsäure (d. i. 1 Mol. H_2SO_4; Mol. = 0,5 l) hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Man erwärmt dann solange auf dem Wasserbade, bis die heftige Gasentwicklung (von N und NO_2) aufhört und äthert die erkaltete Flüssigkeit gut aus. Der Äther hinterläßt nach dem Abdestillieren die stickstoff- und chlorfreie Säure, die nament-

lich in heifser wässeriger Lösung einen schwachen Benzylalkoholgeruch aufweist.

Es ist unbedingt nötig, einen so grofsen Überschufs von Natriumnitrit zu nehmen und dasselbe so lange wirken zu lassen, da das Chlorhydrat der p-Benzylaminacrylsäure nur schwer angegriffen und das Reaktionsprodukt sonst weder stickstoff- noch chlorfrei wird.

Die p-Methylolzimtsäure ist sehr leicht löslich in Holzgeist, leicht in Alkohol und Aceton, wenig in Benzol, Chloroform, Essigäther und kaltem Wasser, unlöslich in Ligroïn.

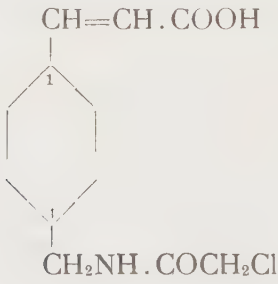
Aus Wasser kristallisiert sie in undeutlichen, teils flockigen, teils zu kugeligen Aggregaten verwachsenen Kristallen, aus Aceton beim langsamen Verdunsten in undeutlichen, vielfach verzweigten Nädelchen und schmilzt, wenn vollständig rein, bei 200—201°.

I. 0,0772 g Substanz gaben 0,1914 g CO_2 und 0,0409 g H_2O.
II. 0,1887 g Substanz gaben 0,4622 g CO_2 und 0,0980 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{10}O_3$: C 67,39%, H 5,65%.
Gefunden: I. C 67,61%, H 5,92%.
II. C 66,80%, H 5,80%.

Trennung der beiden isomeren Chloracetylbenzylaminacrylsäuren mit Aceton.

I. p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



Die ungewöhnlich grofsen Verluste, die beim Umkristallisieren des rohen Kondensationsproduktes der Zimtsäure mit Methylolchloracetamid eintraten, legten die Vermutung nahe, dafs sich die beiden Isomeren durch verschiedene Löslichkeit unterscheiden und demgemäfs durch ein passendes Lösungsmittel voneinander getrennt werden könnten.

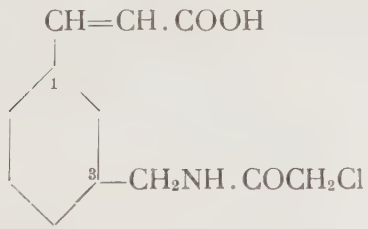
Als besonders geeignet hiezu erwies sich Aceton. Das mit Benzol extrahierte Kondensationsprodukt kocht man solange mit einer genügend grofsen Menge Aceton, bis alles in Lösung gegangen ist, filtriert und läfst das Filtrat mindestens über Nacht, am besten im Eisschranke, stehen. Die erste Kristallisation besteht aus nahezu reiner p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure. Man engt dann die Acetonlauge zirka auf die Hälfte ihres Volumens ein und erzielt so eine zweite Kristallisation, die aus noch ziemlich reiner p-Säure besteht. Durch zwei- bis dreimaliges Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man die Verbindung rein in sehr feinen, vielfach verästelten Nädelchen vom Sp. 210°.

Die Säure ist leicht löslich in heifsem Eisessig, ziemlich schwer in Alkohol und Holzgeist, sehr schwer in Sprit und Aceton, praktisch unlöslich in Äther, Essigester und Benzol.

0,1892 g Substanz gaben 0,3929 g CO_2 und 0,0859 g H_2O.
0,3069 g Substanz gaben 15,4 ccm N bei 17° und 730 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{12}NO_3Cl$: C 56,78%, H 4,76%, N 5,53%.
Gefunden: C 56,63%, H 5,07%, N 5,59%.

II. m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



Die von der zweiten Kristallisation der p-Säure abfiltrierte Acetonlauge verdunstet man und extrahiert den Rückstand bei gelinder Wärme zwei- bis dreimal mit wenig Aceton. Der geringe, dabei noch bleibende Rückstand besteht aus p-Säure, die man durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol reinigt. Die vereinigten Acetonextrakte dunstet man wieder zur Trockne und erhält so ziemlich reine m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure, die man aus wenig verdünntem Sprit umkristallisiert. Sie scheidet sich in kugeligen Aggregaten aus, die das Aussehen von Stärke haben; eine bestimmte

Kristallform kann ihnen nicht zugeschrieben werden. Sie läfst sich, der p-Säure beigemengt, von den feinen Nädelchen der letzteren unter dem Mikroskop scharf unterscheiden.

Im Gegensatz zur p-Säure löst sie sich überall, in Alkohol, Sprit, Holzgeist, Aceton, Eisessig, selbst in Benzol mit bedeutend gröfserer Leichtigkeit und schmilzt bei 152—155°.

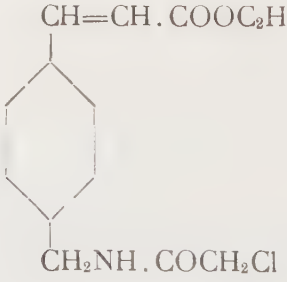
0,2151 g Substanz gaben 0,4484 g CO_2 und 0,0952 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{12}NO_3Cl$: C 56,78%, H 4,76%.
Gefunden: C 56,85%, H 4,95%.

Der mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure hergestellte Äthylester der m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure konnte nicht zur vollständigen Kristallisation gebracht werden. Er stellt ein stark nach Zimtester riechendes, zähes Öl dar, das erst nach längerer Zeit teilweise kristallisiert.

Die genauen Mengenverhältnisse, in denen die beiden Isomeren entstehen, lassen sich bei der schwierigen Verarbeitung der Mutterlaugen schwer feststellen; doch dürfte schätzungsweise die p-Säure drei, die m-Säure zwei Teile des gesamten Kondensationsproduktes ausmachen.

p-Chloracetylbenzylaminacrylsäureäthylester.



Löst man 21 g p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure unter Kühlung in 210 g konzentrierter Schwefelsäure und trägt die Lösung in 84 g absolutem Alkohol ein, so scheidet sich, wenn man die Flüssigkeit nach mehrstündigem Stehen in Eiswasser gieſst, der Ester als bald erstarrendes Öl aus. Derselbe wird mit sehr verdünnter Sodalösung behandelt und aus Alkohol umkristallisiert. Er ist in allen

Solventien leicht löslich und kristallisiert in feinen, büschelförmig verwachsenen Nadeln vom Sp. 106—107°. Die Ausbeute beträgt 17 g Rohprodukt = 74% der Theorie, kann aber bis auf 90% gebracht werden, wenn man die Reaktionsmasse etwa zwei Tage stehen läfst.

In gleicher Weise erhält man den Äthylester, wenn man die Säure mit gesättigter oder besser 3prozentiger alkoholischer Salzsäure zwei Stunden unter Rückfluſs kocht. Er scheidet sich dann schon beim Eingiefsen in Wasser in feinen, verfilzten Nadeln aus, doch ist die Ausbeute weniger gut.

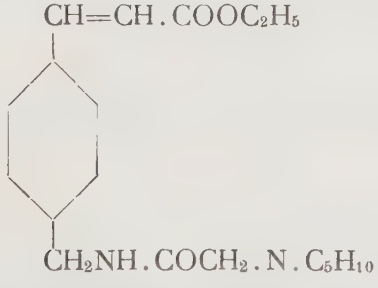
Der Ester riecht schwach nach Zimtsäureäthylester.

0,1950 g Substanz gaben 0,4270 g CO_2 und 0,1012 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}NO_3Cl$: C 59,66%, H 5,72%.
Gefunden: C 59,72%, H 5,80%.

Der nach derselben Methode mit Methylalkohol und konzentrierter Schwefelsäure dargestellte Methylester bildet schöne, radial verwachsene Nadeln (aus Holzgeist) die bei 96—97° schmelzen, in Äther und Schwefelkohlenstoff schwer, in Petroläther sehr schwer, in den übrigen Solventien leicht löslich sind und gleichfalls einen schwachen Geruch von Zimtester besitzen.

p-N-Piperidylglycylbenzylaminacrylsäureäthylester.



Man kocht 1 g p-Chloracetylbenzylaminacrylsäureäthylester mit 0,7 g Piperidin (mehr als das Doppelte der molekularen Menge) und 5 g Alkohol eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluſs. Das nach dem Abdunsten des Alkohols hinterbleibende gelbbraune Öl

wird in verdünnter Essigsäure gelöst, die Lösung ausgeäthert und die Base mit Pottasche in Freiheit gesetzt. Man nimmt wieder in Äther auf und trocknet die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat. Der nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende dickflüssige, basische Ester wird zur Entfernung von Piperidin mehrmals mit Wasser gewaschen.

Er liefert mit alkoholischer Pikrinsäure ein Pikrat, das aus Alkohol in sehr feinen Blättchen vom Sp. 170° kristallisiert.

0,2198 g Pikrat gaben 24,6 ccm N bei 16° und 727 mm.

Berechnet für $C_{25}H_{29}N_5O_{10}$: N 12,55%.
Gefunden: N 12,64%.

Trotz aller Bemühungen konnte weder mit den drei wässerigen Halogenwasserstoffsäuren, noch mit Schwefel- oder Salpetersäure in der Kälte ein kristallisiertes Salz erhalten werden. Auch durch Einleiten von Chlor- oder Bromwasserstoff in die ätherische Lösung des basischen Esters wurde ein Öl gefällt, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Es wurde deshalb die Base mit wässeriger Bromwasserstoffsäure in geringem Überschufs auf dem Wasserbade abgedunstet. Beim Aufnehmen des harzigen Rückstandes in Chloroform schied sich zum Teil schon ein flockiger, fester Körper ab, der sich auf Zusatz von wenig Essigäther noch vermehrte. Aus Alkohol umkristallisiert bildet er glänzende Blättchen vom Sp. 226—227°.

Wie aber aus der Analyse hervorgeht, wurde durch das Abdampfen mit Bromwasserstoffsäure der Ester verseift und das bromwasserstoffsaure Salz der

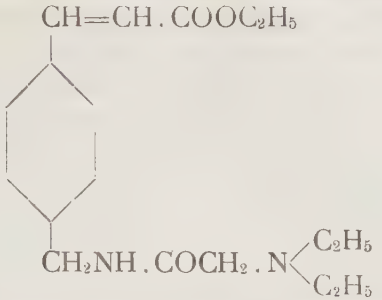
p-N-Piperidylglycylbenzylaminacrylsäure

gebildet.

0,1517 g Substanz gaben 0,2968 g CO_2 und 0,0872 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{23}N_2O_3Br$ (Säure): C 53,23%, H 6,04%,
für $C_{19}H_{27}N_2O_3Br$ (Ester): C 55,44%, H 6,61%.
Gefunden: C 53,36%, H 6,43%.

p-N-Diäthylglycylbenzylaminacrylsäureäthylester.



1 g p-Chloracetylbenzylaminacrylsäureäthylester wird mit 0,5 g Diäthylamin und dem zwei- bis dreifachen Gewicht absoluten Alkohols eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluſs erhitzt. Nach dem Verdunsten des Alkohols bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das man in verdünnter Salzsäure aufnimmt. Die salzsaure, eventuell filtrierte Lösung wird zur Entfernung unveränderten Esters gut ausgeäthert und mit Kaliumcarbonat zerlegt. Die ausgeschiedene Base löst man wieder in Äther, trocknet die ätherische Lösung mit Pottasche und erhält so nach dem Verdunsten des Äthers den p-N-Diäthylglycylbenzylaminacrylsäureäthylester als zähes Öl.

Er gibt in alkoholischer Lösung ein Pikrat, das aus Alkohol in schönen, goldgelben Blättchen kristallisiert und bei 152° schmilzt; es ist leicht löslich in Methylalkohol und Aceton, ziemlich schwer in Essigäther, schwer in Benzol und heiſsem Wasser und fast unlöslich in Äther.

0,0614 g Pikrat gaben 7 ccm N bei 15° und 731 mm.

Berechnet für $C_{24}H_{29}N_5O_{10}$: N 13,54%.

Gefunden: N 13,00%.

Mit Mineralsäuren konnte auf keine Weise ein kristallisiertes Salz erzielt werden. Beim Abdunsten des Esters mit Bromwasserstoffsäure wird er ebenso wie der p-N-Piperidylglycylbenzylaminacrylsäureester verseift und in das Bromhydrat der

p-N-Diäthylglycylbenzylaminacrylsäure

verwandelt.

Dasselbe kristallisiert ähnlich wie die Piperidylverbindung aus Alkohol in fettglänzenden Blättchen vom Sp. 211—212°.

Nitrierung der p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.

Die Nitrierung dieser Säure erfordert groſse Vorsicht, da sie einerseits von reiner Salpetersäure nur schwer angegriffen, anderer-

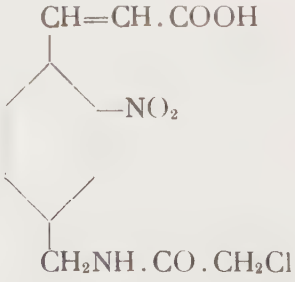
seits aber durch stärker wirkende Mittel leicht vollkommen zerstört wird. So lieferte ein Gemenge gleicher Volumina konzentrierter Salpeter- und Schwefelsäure zwar wiederholt ein brauchbares Nitroprodukt, wenn auch in wenig guter Ausbeute, ebenso oft aber wurde unter genau denselben Bedingungen die Säure ohne ersichtlichen Grund vollständig verkohlt. Ein Gemisch gleicher Volumina Eisessig und konzentrierter Salpetersäure blieb ohne alle Wirkung, während rauchende Salpetersäure die Verbindung zum gröfsten Teile zersetzt.

Als beste Nitrierungsmethode erwies sich schliefslich folgende:

Portionen bis zu 10 g (mehr wie 10 g auf einmal zu nitrieren, empfiehlt sich nicht) werden mit je 5 g Harnstoff gemischt und unter starker Kühlung in die zehnfache Menge rauchender Salpetersäure eingetragen, der durch längeres Durchleiten von trockener Luft die Stickoxyde gröfstenteils entzogen worden. Man läfst dann während der ganzen Dauer der Nitrierung unter Eiskühlung stehen, da sonst die Reaktion meist momentan unter starker Wärmeentwicklung einsetzt, was die Ausbeuten sehr beeinträchtigt. Nach ca. 6 Stunden gieſst man auf Eis, wobei sich der rohe Nitrokörper in gelblichen Flocken abscheidet. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt so ca. 76% der Theorie.

Das Rohprodukt besteht aus zwei Isomeren, was sich schon daran kundgibt, dafs nach einiger Zeit in der Flüssigkeit noch schöne lichtbrechende Nadeln erscheinen, die sich bei längerem Stehen noch vermehren und von den gelblichen Flocken scharf unterscheiden. Die beiden Nitrosäuren lassen sich durch Behandlung mit Sprit bei gelinder Wärme leicht voneinander trennen.

o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



Zieht man das rohe Nitroprodukt bei gelinder Wärme mit Sprit aus, so hinterbleibt diese Säure nahezu in reinem Zustande. Ihre Menge beträgt aus 30 g p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure ca. 22 g.

Sie löst sich sehr schwer in Alkohol, etwas leichter in Holzgeist und kristallisiert daraus in feinen farblosen Nädelchen vom Sp. 224—225°.

0,2657 g Substanz gaben 22,6 ccm N bei 19° und 719 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{11}N_2O_5Cl$: N 9,40%.
Gefunden: N 9,40%.

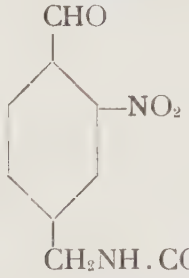
Ihr Äthylester entsteht leicht, wenn man die Säure mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure zwei Stunden unter Rückfluſs kocht. Er bildet haarfeine Nadeln, die bei 143—144° schmelzen.

0,1674 g Substanz gaben 13,6 ccm N bei 20° und 716 mm.

Berechnet für $C_{14}H_{15}N_2O_5Cl$: N 8,59%.
Gefunden: N 8,91%.

Die Nitrogruppe befindet sich in dieser Säure in Orthostellung zum Carboxyl, wie die Indigobildung des aus der Säure durch Oxydation entstehenden Nitrobenzaldehyds mit Aceton und Kali beweist.

p-Chloracetylbenzylamino-o-Nitrobenzaldehyd.



20 g der bei 225° schmelzenden Nitrosäure werden in 1½ Liter Wasser suspendiert und durch Zusatz von verdünnter Soda in Lösung gebracht. Die groſse Menge Wasser ist nötig, um das schwer lösliche Natriumsalz der Säure in Lösung zu halten. Die in eine groſse Stöpselflasche gefüllte Lösung wird dann mit dem halben Volumen Benzol überschichtet, welches den aus etwa beigemengter m-Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure entstehenden Aldehyd aufnimmt, durch Eintragen von Eis gut abgekühlt und dann in kleinen Portionen 320 ccm einer 6prozentigen, kalt gesättigten Permanganatlösung hinzugegeben, wobei man nach jedesmaligem Eintragen gut durchschüttelt. Der ausgeschiedene Braunstein wird am besten da-

durch entfernt, dafs man eine warme Lösung von 19 g Natriumsulfit einträgt und dann Salzsäure hinzusetzt, bis der Braunstein in Lösung gegangen ist, wobei man durch Einblasen von Luft oder vorsichtiges Schütteln für gehörige Mischung der Flüssigkeit sorgt.

Der gebildete Aldehyd setzt sich nach einiger Zeit meist direkt unter dem Benzol ab, so dafs man die untere klare, wässerige Schicht gröfstenteils abheben kann und den teilweise mit dem Benzol emulsionierten Aldehyd durch Absaugen der Benzollösung gewinnt. Zur Befreiung von Säure wäscht man den Aldehyd mit stark verdünnter Soda und kristallisiert ihn dann aus Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle um.

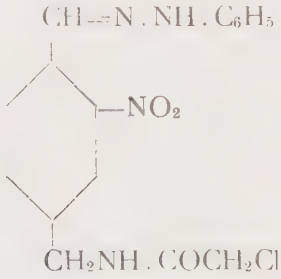
Er bildet kleine Rhomboëder, die bei 171° unter heftiger Zersetzung schmelzen. In Alkohol ist er sehr schwer, in Holzgeist wenig leichter, in Äther, Benzol und Chloroform unlöslich.

Er reduziert Tollenssche Silberlösung ziemlich schnell, löst sich aber nicht in Bisulfit, auch nicht nach Zugabe von etwas Alkohol.

0,2031 g Substanz gaben 0,3506 g CO_2 und 0,0686 g H_2O.
0,2192 g Substanz gaben 21 ccm N bei 14° und 718 mm.

Berechnet für $C_{10}H_9N_2O_4Cl$: C 46,76%, H 3,53%, N 10,94%.
Gefunden: C 47,07%, H 3,77%, N 11,04%.

p-Chloracetylbenzylamino-o-Nitrobenzalphenylhydrazon.



0,3 g reines Phenylhydrazin werden in verdünnter Essigsäure gelöst, in die Flüssigkeit 0,5 g feingepulverten Aldehyds eingetragen und ca. 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Der Aldehyd verwandelt sich alsbald in einen prächtig scharlachroten Niederschlag, den man nach dem Abkühlen absaugt und mit Wasser nachwäscht.

Das Phenylhydrazon löst sich ziemlich schwer in Alkohol, leichter in Essigäther, leicht in Methylalkohol, sehr leicht in Aceton. Es kristallisiert aus Alkohol in kleinen, granatroten Prismen, die nach zweimaligem Umkristallisieren bei 191—192° unter Zersetzung schmelzen.

0,1446 g Substanz gaben 22 ccm N bei 23° und 714 mm.

Berechnet für $C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$: N 16,19%.
Gefunden: N 16,08%.

Verhalten des p-Chloracetylbenzylamino-o-Nitrobenzaldehyds gegen Salzsäure.

Zur Abspaltung der Chloracetylgruppe wurde der Aldehyd mit konzentrierter Salzsäure gekocht. Schon nach kurzem Erwärmen färbt sich die Flüssigkeit violettrot, bei fortgesetztem Kochen schlägt die Farbe in schmutzig Grün über und zugleich setzt sich ein tiefschwarzes, kohleartiges Pulver ab. Das letztere löst sich in Nitrobenzol mit tiefgrüner, in Eisessig mit braungrüner Farbe.

Die gleiche Erscheinung tritt auf, wenn man den Aldehyd mit Alkohol, dem ein Tropfen konzentrierter Salzsäure beigemengt ist, erwärmt. Selbst von Eisessig wird der Aldehyd beim Erwärmen zersetzt.

Mit Natronlauge erfolgt die Zersetzung unter denselben Farberscheinungen schon in der Kälte.

Kondensation des p-Chloracetylbenzylamin-o-Nitrobenzaldehyds mit Aceton und Alkali.

Trägt man den Aldehyd in zirka die siebenfache Menge reinsten, aus der Bisulfitverbindung dargestellten Acetons ein, das zur Hälfte mit Wasser verdünnt ist, so geht nur wenig in Lösung. Tropft man dann langsam Natron- oder Kalilauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion zu, so löst sich der Aldehyd rasch auf, die Lösung färbt sich dabei erst dunkelrotbraun, nach kurzem Stehen, schneller aber beim Erwärmen, wird sie tiefblau, ohne aber einen Niederschlag abzusetzen. Anstatt dessen scheiden sich nach einiger Zeit farblose, haarfeine Nadeln ab, während die Farbe der Flüssigkeit gleichzeitig wieder in dunkles Braun bis Schwarz umschlägt.

Die Kondensation wurde in den verschiedensten Konzentrationen und aufser mit Ätzalkalien auch mit Barytwasser und alkoholischem Kali ausgeführt. Sie zeigt im wesentlichen stets das oben beschriebene Bild, ohne dafs ein Farbstoffniederschlag zu erhalten war. Ammoniak und kohlensaures Kali bleiben überhaupt ohne Wirkung. Je nach Konzentration und Stärke des Alkalis erfolgt nach kürzerer oder längerer Zeit die Abscheidung der farblosen Nadeln, die besser nach folgender Methode gewonnen werden können.

3 g feingepulverter Aldehyd werden in 21 g reinstem Aceton suspendiert und die Flüssigkeit mit wenig Wasser und mit einem Überschufs von Natronlauge (ca. 2 ccm) versetzt. Der Aldehyd geht in wenigen Minuten in Lösung, die Flüssigkeit färbt sich gleichzeitig dunkelbraun bis schwarz und erfüllt sich alsbald unter Erwärmung mit feinen Nadeln. Man saugt dieselben ab und entfernt die anhaftende, schmutzig gefärbte Lauge durch Waschen mit Wasser.

Durch Umkristallisieren aus Essigester mit etwas Chloroform und kurzes Aufkochen mit Tierkohle erhält man den Körper in feinen, verfilzten, atlasglänzenden Nädelchen, die kein Chlor mehr enthalten. Im Kapillarrohr erhitzt, färbt er sich von 230° an dunkel und zersetzt sich langsam bis 242°.

In Alkohol ist er sehr schwer, in Holzgeist schwer, in Essigester wenig leichter löslich, leicht dagegen in Chloroform, unlöslich in Äther und Wasser.

Eine Probe der neuen Verbindung mit Zinkstaub destiliert lieferte deutlichen Chinolingeruch.

0,1788 g Substanz gaben 0,3918 g CO_2 und 0,0797 g H_2O.
0,1895 g Substanz gaben 18,6 ccm N bei 17° und 724 mm.

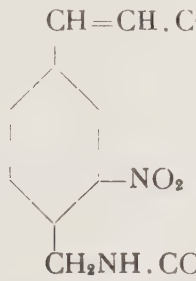
Berechnet für $C_{13}H_{12}N_2O_4$: C 59,96 %, H 4,64 %, N 10,79 %.
(bzw. $C_{26}H_{24}N_4O_8$)
Gefunden: C 59,76 %, H 4,98 %, N 10,86 %.

Wegen der geringen Menge des zur Verfügung stehenden Materials mufste eine nähere Untersuchung des Körpers vorläufig unterbleiben.

Wie bereits p. 29 erwähnt, erklärt sich das Ausbleiben der Farbstoffabscheidung am besten dadurch, dafs 2 Mol. des o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminmilchsäuremethylketons mit Hilfe der Chloracetylaminomethylgruppe zu einem neuen Ringsystem zusammentreten und dafs gleichzeitig aus der Milchsäureketongruppe die Abspaltung von

Wasser erfolgt. Beide Reaktionen verlaufen offenbar mit gröfserer Geschwindigkeit als die Einwirkung der Nitrogruppe auf das Keton, so dafs die Indigobildung bald unterdrückt wird.

m-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



Dieselbe ist in dem Alkoholextrakt der rohen Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure enthalten. Beim Einengen der alkoholischen Lösung, nachdem man dieselbe eventuell noch mit Tierkohle aufgekocht hat, scheidet sie sich in schönen, stark lichtbrechenden Täfelchen aus. Sie löst sich leicht in Alkohol, Sprit und Holzgeist, ziemlich schwer in Essigester und schmilzt bei 171—172°.

Ihre Menge beträgt aus 30 g p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure etwa 4 g.

0,3356 g Substanz gaben 28,6 ccm N bei 16° und 721 mm.

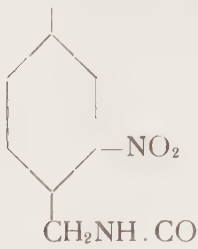
Berechnet für $C_{12}H_{11}N_2O_5Cl$: N 9,40%.
Gefunden: N 9,41%.

Der mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure hergestellte Äthylester dieser Säure bildet, aus Alkohol umkristallisiert, feine rechteckige Blättchen vom Sp. 105°.

Da diese Säure nur in untergeordneter Menge entsteht, konnte bei den aufserordentlich schlechten Ausbeuten, welche die Oxydation zum Nitrobenzaldehyd liefert, der letztere nicht näher untersucht werden. Er gibt aber mit Aceton und Alkali keine Blaufärbung, so dafs sich diese Nitrosäure als m-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure charakterisiert.

Als Hauptprodukt der wie bei der o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure ausgeführten Oxydation konnte bei dieser Nitrosäure die

m-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminglycerinsäure



isoliert werden. Aus der angesäuerten, vom wenigen gebildeten Aldehyd abfiltrierten Oxydationsflüssigkeit scheiden sich nach einigem Stehen, schneller wenn man die Lösung mit Kochsalz sättigt, die kleinen Kristalle dieser Säure ab, die sich glatt in verdünnter Soda lösen und daraus beim Ansäuren in kleinen prismatischen, sternförmig gruppierten Nadeln ausfallen. Ihre sodaalkalische Lösung reduziert Kaliumpermanganat noch sehr kräftig. In Alkohol sind sie sehr schwer löslich und schmelzen, daraus umkristallisiert, bei 227° unter stürmischer Zersetzung.

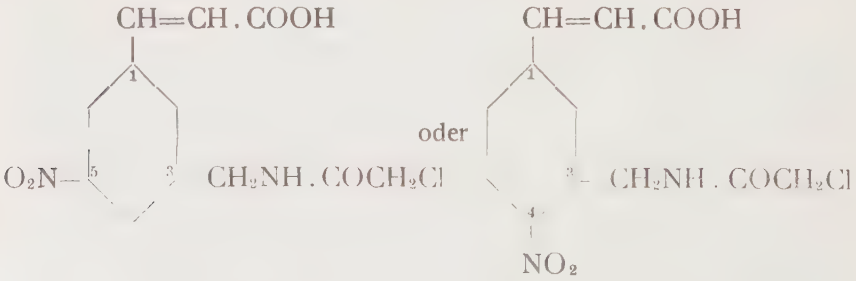
Wegen Mangel an Substanz mufste die C-H-Bestimmung unterbleiben.

0,2312 g Substanz gaben 18,25 ccm N bei 21° und 715 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{13}N_2O_7Cl$: N 8,44%.
Gefunden: N 8,44%.

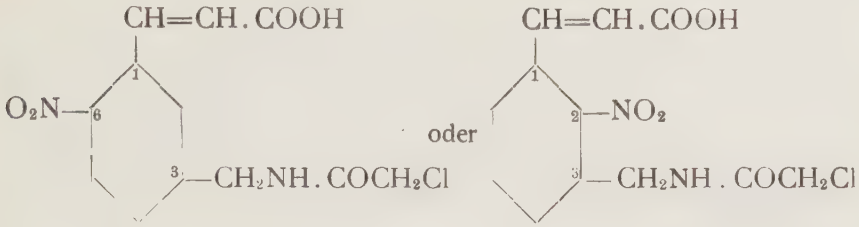
Nitrierung der m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.

Die m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure wird unter denselben Vorsichtsmafsregeln wie die p-Säure nitriert. Auch hier führt die Nitrierung zu zwei isomeren Säuren, von denen aber die eine mit meta- bzw. paraständiger Nitrogruppe



bei weitem überwiegt.

Das zweite Isomere, in dem sich die Nitrogruppe in o-Stellung zum Acrylsäurerest befindet:



entsteht in so untergeordneter Menge, dafs selbst bei Verwendung sehr grofser Säuremengen nur wenige Gramme davon gewonnen werden konnten.

m- (bzw. p-) Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.

Das rohe, rötlich gefärbte Nitroprodukt wird mit Sprit extrahiert und der Rückstand aus Methylalkohol umkristallisiert. Die so erhaltene Nitrosäure schmilzt bei 220° und ist in ihrer Kristallform wie in ihrem Schmelzpunkt von der o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure wenig zu unterscheiden.

0,1254 g Substanz gaben 11 ccm N bei 21° und 717 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{11}N_2O_5Cl$: N 9,40%.
Gefunden: N 9,40%.

Ihr mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure hergestellter Äthylester kristallisiert aus Alkohol in feinen Prismen vom Sp. 148—150°, während der Äthylester der o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure haarfeine Nadeln vom Sp. 143—144° bildet.

Oxydation der m- (bzw. p-) Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.

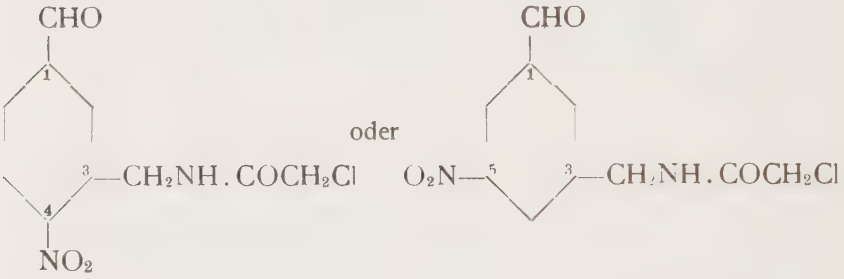
Dieselbe wird in der bei der o-Nitro-p-Chloracetylbenzylaminacrylsäure beschriebenen Weise ausgeführt, wobei man aber für die Anwesenheit von viel Benzol Sorge trägt, da sich der entstehende Nitrobenzaldehyd nur ziemlich schwer darin löst. Die Benzollösung wird filtriert und hinterläfst beim Eindunsten den Aldehyd in schönen

blätterigen Kristallen. Er ist leicht löslich in Chloroform, ziemlich leicht in Eisessig, schwer in Benzol, sehr schwer in Alkohol, unlöslich in Äther.

Aus Eisessig fällt er in kleinen rhombischen Kristallen, aus einem Gemisch von Alkohol und Benzol in prächtigen, lichtbrechenden, paralellogrammförmigen Blättchen vom Sp. 198—199°.

Er reduziert Tollenssche Silberlösung nach einigem Stehen in der Kälte, gibt aber mit Aceton und Alkali keinen Indigo, sondern nur eine intensiv malagarote Färbung.

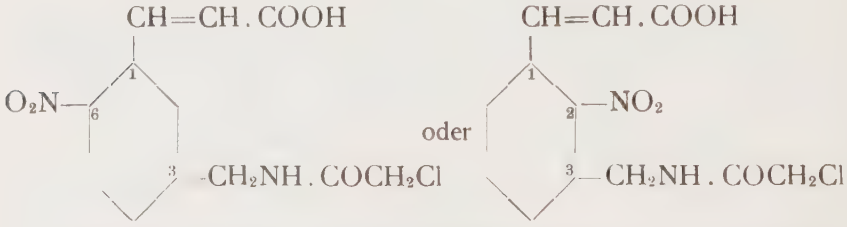
Die Stellung der Nitrogruppe mufs also entweder 4 oder 5 sein:



0,1540 g Substanz gaben 0,2674 g CO_2 und 0,0434 g H_2O.
0,2146 g Substanz gaben 21,4 ccm N bei 13° und 716 mm.

Berechnet für $C_{10}H_9N_2O_4Cl$: C 46,76%, H 3,53%, N 10,94%.
Gefunden: C 47,35%, H 3,15%, N 11,09%.

o-Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure.



Diese Nitrosäure konnte in erheblicherer Menge nur ein einziges Mal isoliert werden. Sie wurde aus der Spritlösung, wie sie bei der Extraktion der rohen Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure erhalten wird, durch Verdünnen mit Wasser gefällt. Sie bildet in Alkohol und Holzgeist sehr leicht lösliche, blätterige Nadeln vom Sp. 198°.

0,1713 g Substanz gaben 15 ccm N bei 15° und 728 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{11}N_2O_5Cl$: N 9,40%.
Gefunden: N 9,81%.

Ihr mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure dargestellter Äthylester kristallisiert in schönen lichtbrechenden Blättchen, die bei 241 bis 242° unter völliger Zersetzung schmelzen.

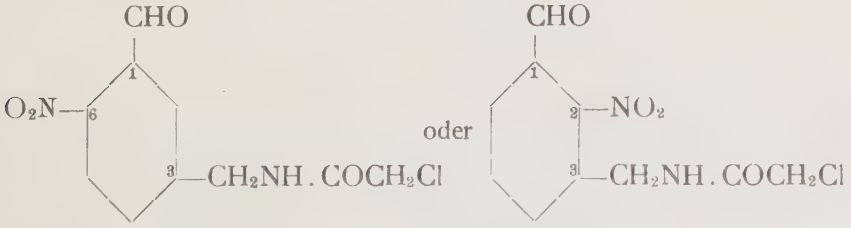
Bei der Oxydation liefert diese Säure einen Nitrobenzaldehyd, der aus Alkohol in sehr feinen, büschelig verwachsenen Nadeln vom Sp. 125° kristallisiert. Er ist leicht löslich in Alkohol und Holzgeist, wenig in Chloroform, unlöslich in Benzol. Da nur ca. 0,3 g an reinem Aldehyd gewonnen werden konnten, wurde derselbe selbst nicht analysiert, sondern zur Charakterisierung in die Phenylhydrazinverbindung übergeführt und letztere zur Analyse benützt.

Das Phenylhydrazon entsteht spontan, ohne dafs man zu erwärmen braucht, in Form eines bordeauxroten Niederschlags, wenn man den Aldehyd in essigsaure Phenylhydrazinlösung einträgt. Es kristallisiert aus Sprit in schönen feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Sp. 174° (fast ohne Zersetzung).

0,0968 g Substanz gaben 0,1962 g CO_2 und 0,0406 g H_2O.

Berechnet für $C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$: C 55,37%, H 4,35%.
Gefunden: C 55,27%, H 4,69%.

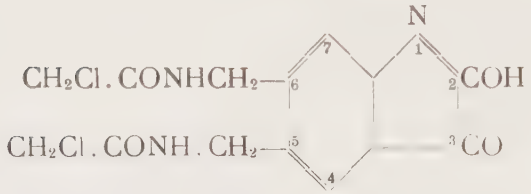
Erwärmt man den Aldehyd mit Aceton und Alkali, so entsteht gleichfalls intensive Blaufärbung, so dafs der Aldehyd bzw. die dazu gehörige substituierte Acrylsäure als das noch fehlende Isomere der Nitro-m-Chloracetylbenzylaminacrylsäure angesehen werden darf, in dem die Nitrogruppe in Orthostellung (2 oder 6) zum Carboxyl sich befindet:



Eine nähere Untersuchung dieses Isomeren war nicht möglich, da es bei wiederholter Nitrierung unter den gleichen Bedingungen nur in Spuren nachgewiesen werden konnte.

VII. Kondensation von N-Methylolchloracetamid mit Isatin.

5,6-Bischloracetyldiaminomethylisatin.



5,5 g Isatin werden in 55 g konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 4,2 g Methylolchloracetamid (= 1 Mol.) langsam eingetragen, wobei die Temperatur bis auf 45° steigt. Die dunkelrote Farbe der Isatinlösung zeigt nach dem Eintragen des Methylolchloracetamids keine bemerkbare Veränderung.

Gießt man nach dreitägigem Stehen auf Eis, so scheidet sich das rohe Kondensationsprodukt in orangegelben Flocken aus. Es wird zur Entfernung unveränderten Isatins und etwa gebildeten Methylenbischloracetamids sechs Stunden am Soxhletapparat mit Alkohol extrahiert.

Kristallisiert man dann den Rückstand zwei- bis dreimal aus Eisessig um, so erhält man goldglänzende, orangegelbe Blättchen, die bei 236–237° unter Zersetzung schmelzen und nach der Analyse ein Kondensationsprodukt von 2 Mol. Methylolchloracetamid mit 1 Mol. Isatin darstellen.

0,1048 g Substanz gaben 0,1823 g CO_2 und 0,0376 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_9N_2O_3Cl$ (Monoverbindung): C 52,26%, H 3,59%,
für $C_{14}H_{13}N_3O_4Cl_2$ (Bisverbindung): C 46,91%, H 3,65%.
Gefunden: C 47,44%, H 4,01%.

Trotz aller Bemühungen konnte aus dem Alkoholextrakt kein einheitliches Produkt von scharfem Schmelzpunkt isoliert werden. Doch deuten die bei der Analyse mehrerer Produkte von verschiedenem Schmelzpunkt und verschiedener Darstellung erhaltenen Werte darauf hin, daß ein Gemenge eines Mono- und Dikondensationsproduktes vorliegt, das aber bisher allen Trennungsversuchen hartnäckigen Widerstand entgegensetzte.

I. Körper vom Sp. 233—234°,

aus 1 Mol. Isatin und 1 Mol. $CH_2Cl.CONH.CH_2OH$,

0,1638 g Substanz gaben 0,2918 g CO_2 und 0,0604 g H_2O.

Gefunden: C 48,58%, H 4,12%.

II. Körper vom Sp. 225—226°,

aus 1 Mol. Isatin und 2½ Mol. $CH_2Cl.CONH.CH_2OH$,

0,2488 g Substanz gaben 0,4536 g CO_2 und 0,0877 g H_2O.

Gefunden: C 49,72%, H 3,94%.

III. Körper vom Sp. 214°,

aus 1 Mol. Isatin und 2 Mol. $CH_2ClCONH.CH_2OH$,

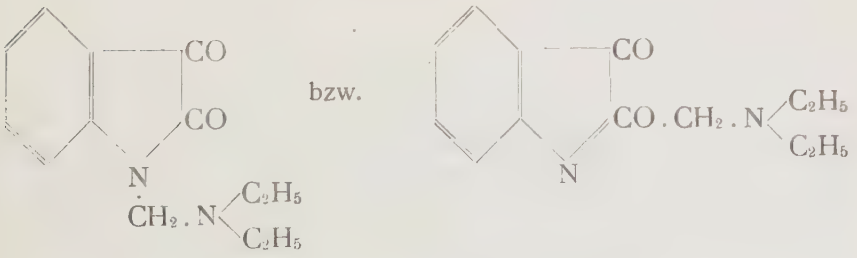
0,2914 g Substanz gaben 0,5289 g CO_2 und 0,1056 g H_2O.

Gefunden: C 49,50%, H 4,05%.

Es wurde nun versucht, durch Kondensation von 2 oder 2½ Mol. Methylolchloracetamid mit 1 Mol. Isatin zu einem einheitlichen Körper zu gelangen. Die Temperatur steigt in diesem Falle während des Eintragens des Methylolchloracetamids sehr stark und wurde durch Kühlung auf ca. 50° gehalten. Es ist aber bisher noch nicht gelungen, aus dem komplizierten Gemisch einheitlich schmelzende Körper zu gewinnen.

VIII. Einwirkung von Formaldehyd und Diäthylamin auf Isatin.

Isatindiäthylamidomethyläther.



10 g Isatin werden in Alkohol gelöst, 6 g Formaldehydlösung von 40% (theor. 5,1 g) und 5 g Diäthylamin (theor. 4,5 g) eingetragen und das Ganze 8—9 Stunden unter Rückfluſs gekocht. Nach dem

Abdestillieren des Alkohols nimmt man das rotbraun gefärbte Öl unter Kühlung in verdünnter Salzsäure auf, filtriert von ausgeschiedenen Schmieren und unverändertem Isatin ab und übersättigt das Filtrat unter guter Kühlung mit Kaliumcarbonat. Es scheidet sich ein rotbraun gefärbtes, zähes Öl aus, das binnen kurzem zu orangeroten Flocken erstarrt. Man äthert sofort gut aus und erhält nach dem Abdestillieren des Äthers die Rohbase als braunes Öl, das beim Erkalten sofort kristallisiert. Die Base wird von Äther, Alkohol, Chloroform, Essigester, Aceton, Benzol und Toluol spielend leicht aufgenommen.

Zu ihrer Reinigung wurde folgendermafsen verfahren:

Die Base wird in möglichst wenig Chloroform gelöst und mit Ligroïn bis zur Ausscheidung von Öltropfen versetzt, die erst nach mehrtägigem Stehen unter Ligroïn teilweise erstarren. Man filtriert davon ab und läfst die Chloroform-Ligroïnlösung langsam verdunsten, wobei man die Base in prächtigen roten, zu grofsen Rosetten vereinigten, derben Kristallen erhält, die man noch mit wenig Ligroïn nachwäscht.

So gereinigt schmilzt die Base bei 77—78°.

0,2774 g Substanz gaben 0,6852 g CO_2 und 0,1714 g H_2O.
0,2157 g Substanz gaben 23 ccm N bei 14° und 727 mm.

Berechnet für $C_{13}H_{16}N_2O_2$: C 67,18%, H 6,94%, N 12,09%.
Gefunden: C 67,36%, H 6,91%, N 11,99%.

Die Base löst sich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion, beim Kochen der Lösung entweichen Formaldehyddämpfe, während gleichzeitig die alkalische Reaktion verschwindet und Isatin und Diäthylamin sich ausscheiden.

Versetzt man die Base mit 3prozentiger alkoholischer Salzsäure, so macht sich starker Formaldehydgeruch bemerkbar; zugleich entsteht ein feinpulveriger, orangegelber Niederschlag, der sich beim Eindunsten der alkoholischen Lösung noch vermehrt, sich aber nach dem Umkristallisieren aus Alkohol als zum gröfsten Teil aus Isatin bestehend erwies. Durch langsames Verdunsten der alkoholischen Mutterlauge werden daraus noch goldgelbe, fettglänzende Blättchen erhalten, die aus Wasser wie Alkohol unzersetzt kristallisieren und bei 88° schmelzen. Die Analyse derselben lieferte aber keine auf ein salzsaures Salz stimmenden Werte, auch scheint die Verbindung noch nicht einheitlich zu sein.

Mit verdünnter wässeriger Salzsäure läfst sich die Base zwar, wie oben erwähnt, aus dem Reaktionsgemisch isolieren, man mufs aber dabei sehr schnell und unter starker Kühlung arbeiten und die salzsaure Lösung sofort wieder mit Kaliumcarbonat zersetzen.

Die leichte Zersetzlichkeit der Base, die sowohl beim Versetzen mit alkoholischer Salzsäure wie beim Erwärmen der wässerigen Lösung Formaldehyd entwickelt, weist darauf hin, dafs die Gruppe $-CH_2 . N(C_2H_5)_2$ nicht am Benzolkern, sondern wahrscheinlich am Stickstoff des Isatins sitzt.

Zum Nachweis eines freien Hydroxyl- bzw. Imidwasserstoffatoms sollte die Acetylierung, zum Nachweis zweier freien CO-Gruppen die Kondensation mit o-Phenylendiamin dienen. In beiden Fällen wurde aber unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen die basische Gruppe abgespalten und es entstanden die entsprechenden Isatinderivate.

1. Acetylierung.

0,8 g der reinen Base wurden eine halbe Stunde mit der doppelten Menge Essigsäureanhydrid im Ölbad etwas über den Siedepunkt des Anhydrids erhitzt, so dafs die Flüssigkeit in gelindes Sieden geriet (140°— Steigrohr). Nach dem Erkalten schieden sich Kristalle aus, die sich als reines Acetylisatin[1]) erwiesen: gelbe prismatische Nadeln aus Benzol vom Sp. 142° (statt 141°).

2. Einwirkung von o-Phenylendiamin.

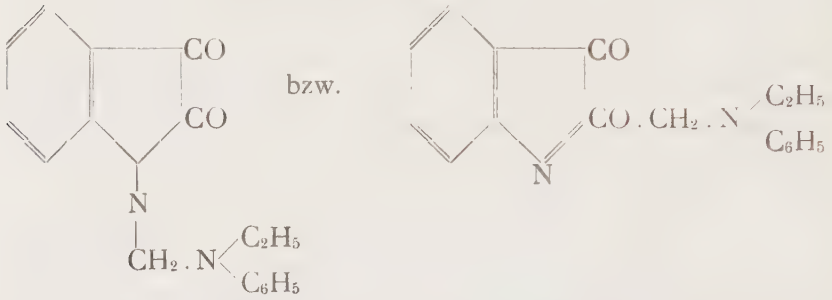
Die Base wurde mit o-Phenylendiamin in verdünnter Essigsäure zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten schieden sich die charakteristischen gelben Nadeln des Indophenazins[2]) vom Sp. 285° ab. In alkoholischer Lösung konnte bisher noch kein Kondensationsprodukt erhalten werden.

---

1) Arch. f. Pharm. 237, 687.
2) Ber. 28, 2528. — Ber. 29, 196.

Einwirkung von Formaldehyd und Monoäthylanilin auf Isatin.

Isatinäthylphenylamidomethyläther.



2 g Isatin, 1,9 g Monoäthylanilin (theor. 1,64 g) und 1,5 g Formaldehyd von 40% (theor. 1,02 g) werden in alkoholischer Lösung acht Stunden unter Rückfluſs gekocht.

Nach dem Abdestillieren des Alkohols nimmt man den Rückstand unter Kühlung in verdünnter Salzsäure auf, wobei nur sehr wenig in Lösung geht, filtriert, übersättigt das Filtrat unter steter guter Kühlung mit Pottasche und äthert gut aus. Der Äther hinterläſst beim Verdunsten ein rotbraunes Öl, das zum gröſsten Teile aus Äthylanilin besteht und erst nach ein paar Tagen Kristalle abscheidet. Man nimmt, wie bei der vorhergehenden Verbindung beschrieben, in wenig Chloroform auf, versetzt mit Ligroïn bis zur beginnenden Trübung, filtriert und läſst die Lösung langsam verdunsten.

Es scheidet sich dann die neue Verbindung in schönen, tiefroten, drusig vereinigten, blätterigen Kristallen ab, die bei 98° schmelzen und in allen Solventien, ausgenommen Ligroïn, spielend löslich sind. Mit Wasser kann man die Kristalle einige Zeit kochen, ohne daſs Lösung oder, wie bei der Diäthylaminverbindung, Zersetzung einträte.

Ausbeute ca. 8% der Theorie.

0,1222 g Substanz gaben 0,3274 g CO_2 und 0,0662 g H_2O.
0,1336 g Substanz gaben 12,4 ccm N bei 15° und 717 mm.

Berechnet für $C_{17}H_{16}N_2O_2$: C 72,80%, H 5,75%, N 10,02%.
Gefunden: C 73,07%, H 6,06%, N 10,24%.

Anhang.

Phenylpropiolsäurediäthylamidoäthylester.

$$C_6H_5 . C{\equiv}C . COOCH_2 . CH_2 . N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

S. Ruhemann und A. Cunnington[1]) haben durch Erhitzen von Diäthylamin bzw. Piperidin mit Phenylpropiolsäureäthylester basische Ester vom Typus

$$C_6H_5 . CN(C_2H_5)_2 = CH . COOC_2H_5$$

dargestellt, die aber, wie Moureu und Lazennec[2]) nachwiesen, so labile Additionsprodukte sind, dafs sie mit Säuren behandelt keine Salze bilden, sondern sofort in die Komponenten zerfallen.

Physiologisch konnten diese basischen Ester nicht untersucht werden, da sie zur Bildung wasserlöslicher Salze nicht befähigt sind.

Man erhält aber leicht einen sehr beständigen basischen, salzbildenden Ester der Phenylpropiolsäure, wenn man auf das Chlorid derselben Diäthylamidoäthanol einwirken läfst.

Die Darstellung des Phenylpropiolsäurediäthylamidoäthylesters verfolgte hauptsächlich den Zweck, einen weiteren Repräsentanten der Äthanolester aromatischer Säuren kennen zu lernen, von denen ja das salzsaure Salz des p-Amidobenzoësäurediäthylamidoäthylesters unter dem Namen „Novocaïn“ infolge seiner vorzüglichen anästhe-

1) Chem. Soc. London 75, 954.

2) Compt. rend. 143, 553. — Chem. Centralblatt 1907, I, 25.

sierenden Wirkung aufserordentlich schnell Aufnahme in der Chirurgie gefunden hat.

Der Phenylpropiolsäurediäthylamidoäthylester ist wegen seiner heftigen Reizwirkung als Anästheticum unbrauchbar.

Darstellung:

3 g Diäthylamidoäthanol werden in der 7—8fachen Menge trockenen Benzols gelöst und 4,2 g (= 1 Mol.) Phenylpropiolsäurechlorid hinzugefügt, wobei die Flüssigkeit unter starker Erwärmung spontan fast ganz erstarrt. Man gibt dann noch etwas Benzol hinzu und erwärmt vier Stunden unter Rückfluſs. Die Benzollösung wird mit Wasser durchgeschüttelt, die wässerige Lösung ausgeäthert und der basische Ester mit Kaliumcarbonat abgeschieden. Er wird dann in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nochmals mit Wasser gewaschen. Nach Abdunsten des Äthers versetzt man das zurückbleibende Öl mit etwas Wasser und neutralisiert mit konzentrierter Salzsäure.

Das Chlorhydrat wird am besten aus Aceton mit etwas Alkohol (oder Alkohol und Essigester) umkristallisiert. Es bildet sternförmig gruppierte, prismatische Nadeln, die in Alkohol leicht, in Holzgeist und Chloroform sehr leicht, in Aceton schwer löslich sind und bei 159° schmelzen.

0,1552 g Substanz gaben 0,3640 g CO_2 und 0,1004 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}NO_2Cl$: C 63,91%, H 7,15%.
Gefunden: C 63,96%, H 7,23%.

Curriculum vitae.

Ich, Maximilian Göttler, bin am 20. Juni 1882 zu München geboren als Sohn des Kgl. Sekretärs bei der Generaldirektion der Kgl. bayer. Staatseisenbahnen Ludwig Göttler und seiner Gattin Katharina geb. Schmucker. Vom September 1893 an besuchte ich das Kgl. Ludwigsgymnasium in München, an dem ich im Juli 1902 die Maturitätsprüfung ablegte. Im Oktober 1902 bezog ich dann die Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München, wo ich mich seither dem Studium der Chemie gewidmet habe.